

Vergleich verschiedener
kardioplegischer Methoden mittels
funktioneller und biochemischer Daten
der postischämischen Erholungsphase
am isolierten Herzen

Michael Kaegler

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554617_0079

vorgelegt über
Professor Dr. A. Petter
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Leiter: Professor Dr. R. Schulz

Vergleich verschiedener kardioplegischer Methoden mittels funktioneller und biochemischer Daten der postischämischen Erholungsphase am isolierten Herzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Michael Kaegler
aus Marl

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker
Referent: Prof. Dr. A. Petter
Korreferent: Prof. Dr. Dr. habil. U. Matis

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
	Literaturübersicht	1
	Fragestellung	3
2.	MATERIAL UND METHODE	5
2.1.	Versuchsapparatur	5
2.2.	Präparation des isolierten Meer- schweinchenherzens	8
2.3.	Versuchsverlauf	9
2.4.	Physiologische Parameter	12
2.4.1.	Herzarbeit und enddiastolischer Druck	12
2.4.2.	Berechnung des Calciumparadoxons	13
2.4.3.	Koronarfluß	13
2.5.	Metabolische Parameter	15
2.5.1.	Sauerstoffverbrauch	15
2.5.2.	Wasserstoffionenkonzentration im Effluat	16
2.5.3.	Creatinphosphatkinase im Effluat	17
2.5.4.	Herzgewebeaufschluß	17
2.5.4.1.	ATP, CP und Glukose-6-Phosphat	18
2.5.4.2.	ADP und AMP	19
2.5.4.3.	Berechnung der Energieladung	19
2.5.4.4.	Laktat	20
2.5.4.5.	Trockengewicht des Herzgewebes	21
2.6.	Lösungen	21
2.6.1.	Perfusionslösungen	21
2.6.2.	St. Thomas-Hospital-Lösung	22

2.6.3.	Bretschneider-Lösung	22
2.6.4.	Kaliumreiche Tyrode-Lösung	23
2.6.5.	Nifedipin-Tyrodelösung	23
2.7.	Statistische Berechnungen	24
2.7.1.	Mittelwert und S.E.M.	24
2.7.2.	Student-t-Test	24
2.7.3.	Regressionsmethode	24
3.	ERGEBNISSE	25
3.1.	Physiologische Parameter	25
3.1.1.	Herzarbeit	25
3.1.2.	Enddiastolischer Druck	28
3.1.3.	Calciumparadoxon	31
3.1.4.	Koronarfluß	35
3.1.5.	Vergleich der physiologischen Parameter	35
3.2.	Metabolische Parameter	41
3.2.1.	Wirkungsgrad	41
3.2.2.	Wasserstoffionenkonzentration im Effluat	41
3.2.3.	Creatinphosphatkinase im Effluat	46
3.2.4.	Summe der energiereichen Phosphate im Gewebe	46
3.2.5.	Energieladung im Gewebe	49
3.2.6.	Creatinphosphat im Gewebe	49
3.2.7.	Glukose-6-Phosphat im Gewebe	52
3.2.8.	Laktat im Gewebe	52
3.2.9.	Vergleich der metabolischen Parameter	52
3.3.	Gesamtvergleich aller Parameter	55

4.	DISKUSSION	57
4.1.	Kritik der Methode	57
4.2.	Herzstoffwechsel	59
4.3.	Stillstandsprinzipien	61
4.3.1.	Ischämischer Stillstand	61
4.3.2.	Stillstand mit kardioplegischen Lösungen	63
4.3.3.	Stillstand mit Nifedipin	65
4.4.	Physiologische und metabolische Parameter	67
5.	ZUSAMMENFASSUNG	76
6.	SUMMARY	78
7.	LITERATURVERZEICHNIS	80

Verzeichnis der Abkürzungen

PR-Wert	= postischämischer Reperfusionswert
EDP	= enddiastolischer Druck
ISCH	= Kontrollischämie
K ⁺ -TS	= kaliumreiche Tyrode-Lösung (30 mmol/l)
STHS	= St. Thomas-Hospital-Lösung
BRET	= Bretschneider-Lösung
NIF	= Nifedipin-Lösung (6×10^{-6} mol/l)
HW	= Herzarbeit
LVP	= linksventrikulärer Druck
HR	= Herzfrequenz

Kardiochirurgische Operationen werden häufig unter Zuhilfenahme kardioplegischer Lösungen durchgeführt. Dadurch sind während der Operation drei Voraussetzungen gegeben: Ruhigstellung des Herzens, örtliche Blutleere, Verlängerung des Zeitraumes bis zum Auftreten irreversibler Veränderungen. Diese Bedingungen erfüllen heutzutage die verschiedensten im Handel befindlichen kardioplegischen Lösungen.

Literaturübersicht

Nachdem Langendorff (1895) das Modell des retrograd perfundierten isolierten Säugetierherzens beschrieben hatte, folgten eine Vielzahl von Untersuchungen zum Verständnis der Funktion und des Stoffwechsels des Herzens. Aber erst die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine durch Gibbon (1954) ermöglichte eine Nutzung des von Ringer (1883) beschriebenen Effektes der künstlichen Stilllegung des Herzens für eine Operation am Herzen. Seit der Einführung der Kardioplegie mit Kaliumcitrat durch Melrose et al. (1955) und die Beschreibung des Stillstand-verlängernden Effektes durch Hypothermie durch Redo (1959) und Ebert et al. (1962) wurde eine große Anzahl neuer kardioplegischer Verfahren entwickelt. Es entstanden kardioplegische Lösungen, deren verschiedene Komponenten sich additiv bei dem Schutz des Myokards ergänzen. Diese Komponenten sind neben Kaliumionen (Gay et al., 1973; Hearse et al., 1974, 1975a) und Magnesiumionen (Hearse et al., 1978a; Sunamori et al., 1980), Glukose (Harlan et al., 1977), Puffersubstanzen zur Aufrechterhaltung eines gewünschten pH-Wertes (Knoll et al., 1973) und Calciumionen in unterschiedlicher Konzentration.

Erkenntnisse über den Herzstoffwechsel unter ischämischen Bedingungen wie der Abbau der energiereichen Phosphate (Bretschneider 1964; Hähn 1966; Neely et al., 1973; Berne et al., 1974; Merchand et al., 1974) und der Glukosestoffwechsel (Krasnow et al., 1962; Kübler 1967; Kübler et al., 1970; Bretschneider et al., 1975; Levitsky et al., 1975) trugen zur besseren Beurteilung des Prinzips der Myokardprotektion bei. Die bekanntesten kardioplegischen Lösungen, die entwickelt wurden, sind die kardioplegische Lösung nach Bretschneider et al. (1975) als calciumfreie Lösung, die St. Thomas-Hospital-Lösung (Hearse et al., 1976) als calciumhaltige Lösung sowie die kardioplegische Lösung nach Kirsch et al. (1972) bzw. nach Kirklin et al. (1979). Der Grad der Myokardprotektion der verschiedenen Lösungen wurde in zahlreichen Untersuchungen unterschiedlich beurteilt. Während Jynge et al. (1978) und Hearse (1979) das Verfahren mit St. Thomas-Hospital-Lösung für das beste hielten, beurteilten Isselhard et al. (1979) und Preusse et al. (1982) die Infusionskardioplegie nach Bretschneider als das optimale Verfahren. Das von Zimmermann et al. (1966, 1967) beschriebene Phänomen des "Calciumparadoxons" als ein verstärkter Calciumeinstrom in die Zelle nach calciumfreier Perfusion und der Zusammenhang mit dem von Cooley et al. (1972) beschriebenen Phänomen des "stone heart", bei dem die ischämische Kontraktur letztendlich durch den Abfall des ATP-Gehaltes bedingt ist (Katz et al., 1972; Katz 1973), ließen erkennen, welche entscheidende Rolle Calciumionen im Herzstoffwechsel spielen. Nachdem Fleckenstein et al. (1967) erkannten, daß der negativ inotrope Effekt der Calciumantagonisten am Herzen auf der Hemmung des Calciumeinstromes in die Zelle beruht, war damit auch eine gezielte und reversible Beeinflussung des Calciumstoffwechsels des Myokards möglich. Aus dieser Erkenntnis entwickelte sich

ein neues Prinzip der Kardioprotektion.

In zahlreichen Untersuchungen wurde die Wirkung verschiedener Calciumantagonisten wie Verapamil (Robb-Nicholson et al., 1978; Watts et al., 1980), Nifedipin (Magee et al., 1978; Clark et al., 1979, 1980; Henry et al., 1979) und Diltiazem (Kinoshita et al., 1980; Vouhe et al., 1980; Weishaar et al., 1980; Warltier et al., 1981) untereinander oder mit anderen kardioplegischen Verfahren verglichen. Außerdem liegt eine klinische Studie über den Einsatz von Nifedipin als Zusatz zu kardioplegischen Lösungen vor (Clark et al., 1981b). Abgesehen von einem Vergleich verschiedener kardioplegischer Methoden durch Redo (1959) wurden alle anderen experimentellen Untersuchungen am Hunde-, Ratten- oder Kaninchenmodell durchgeführt, während für das Meerschweinchenherz keine weiteren Daten vorliegen.

Bretschneider z.B. hat die Komponenten seiner kardioplegischen Lösung am Hundeherz (Bretschneider 1975) entwickelt, während Hearse für seine Beurteilung der Myokardprotektion durch St. Thomas-Hospital-Lösung das arbeitende Rattenherz (Hearse 1976) wählte. Das Meerschweinchen findet als Versuchstier jedoch in zahlreichen Untersuchungen des Herz-Kreislaufgeschehens Verwendung, sowohl zu elektrophysiologischen Untersuchungen (Trautwein 1961; Coraboeuf et al., 1968) als auch bei der Bestimmung metabolischer Parameter des Herzens (Klaus et al., 1982).

Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll durch einen Vergleich verschiedener kardioplegischer Verfahren den Grad der dadurch möglichen Ischämietoleranz in Normothermie am isolierten leerschlagenden Meerschweinchenherzen prüfen. Als kardioplegische Verfahren wurden der klassi-



sche Stillstand mit Kaliumionen (Ringer 1883), eine calciumhaltige Lösung (St. Thomas-Hospital-Lösung), eine calciumfreie Lösung (Infusionskardioplegie nach Bretschneider) und ein Calciumantagonist (Nifedipin) verwendet. Als Vergleich wurde ein Kontrollischämie gleicher Dauer in Normothermie gewählt. Der Grad der Ischämietoleranz wurde an Hand von funktionellen und metabolischen Parametern der Reperfusionsphase beurteilt. Dabei sollte am Meerschweinchenmodell geprüft werden

- ob die kardioplegischen Lösungen eine Verbesserung gegenüber dem reinen Kaliumstillstand ergeben,
- welche Unterschiede sich zwischen einer calciumfreien und einer calciumhaltigen kardioplegischen Lösung ergeben,
- welchen Stellenwert eine Kardioplegie mit einem Calciumantagonisten einnimmt,
- ob sich das Meerschweinchenmodell durch eine besonders hohe Ischämietoleranz gegenüber anderen Modellen auszeichnet.

2.1.

Versuchsapparatur

Die klassische Versuchsapparatur nach Langendorff (1895), bei der der effektive Perfusionsdruck durch die Höhe der Wassersäule bestimmt wird, wurde modifiziert, so daß zusätzlich eine volumenkonstante Perfusion möglich war.

Die Perfusionslösung wurde zunächst in den thermostatisierten, 2.5 l fassenden Vorratsgefäßen (A) aus Glas erwärmt und mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) durch eine in den Gefäßboden eingelassene Fritte (B) bis zum Äquilibrium der Aufsättigung (mind. 30 min) durchströmt. Anschließend wurde das Vorratsgefäß mit einem Deckel (C) fest verschlossen, in den 2 Zuführungsrohre eingebracht waren. Ein kurzer zentraler und verschließbarer Stutzen diente zur Ableitung des weiter durchströmenden Carbogengases, um eine 100%ige Carbogenphase über der Flüssigkeit zu gewährleisten (D).

Durch das zweite T-förmige Glasrohr wurde das Vorratsgefäß zur Boyle-Mariott'schen Flasche (F). Der Abstand zwischen dem Endpunkt dieses Glasrohres kurz oberhalb der Fritte bis zu den Aortenklappen des Herzens (65 cm) bestimmte den Perfusionsdruck. Dieses Rohr wurde über den waagerechten T-Querarm konstant mit Carbogen begast. Dabei waren an beiden Seiten Blasenähler (G) angebracht, um die Stärke des Gasstromes zu kontrollieren, der nicht zu stark sein durfte, damit nicht ein zusätzlicher Druck auf die Perfusionsflüssigkeit ausgeübt wurde und der andererseits einen gewissen Wert nicht unterschreiten durfte, um ein Ansaugen der Flüssigkeit des Blasenählers und hernach evtl. ein Eindringen von Luftatmosphäre zu verhindern. Über einen Dreiwegehahn (H) konnte wahlweise das rechte

oder das linke Vorratsgefäß zur Herzperfusion verwendet werden.

Die Perfusionslösung wurde zunächst über einen Vorfilter (Prefilter AP 25, Millipore S.A., Molsheim France) (K), dann über eine erwärmte Wärmeschlange (L), anschließend über die Aortenkanüle ins Koronarsystem geleitet. Durch entsprechende Abzweigungen (M) konnten sowohl die arteriellen (N) als auch die venösen (P) Blutgaswerte mit einem Blutgasanalysator bestimmt werden.

Über einen linksventrikulär eingeführten, mit Flüssigkeit gefüllten Ballon (Q) wurden die intraventrikulären Druckwerte erfaßt. Der Ballon war über einen gebogenen, 1 mm starken Metallkatheter mit einem Druckaufnehmer verbunden. An dem Katheter war eine Thermo-sonde von 1/10 mm Durchmesser so befestigt, daß ihre Spitze bis in den linken Ventrikel reichte.

Eine Temperaturmesssonde (du 3s -60^o bis +60^o, Ellab, Kopenhagen, Dänemark) von 0.1 mm Durchmesser war so angebracht, daß ihre Spitze zusammen mit dem Latexballon zur Druckregistrierung im linken Ventrikel lag. Die Temperatur wurde fortlaufend registriert und digital auf dem Anzeigegerät dargestellt. Die Werte wurden auf einem Kanal des 12-Kanal-Druckers (PM 8238 Multipoint Recorder Philips, Eindhoven, Niederlande) registriert. Während der Perfusion betrug die Temperatur exakt 37^o C.

Bei volumenkonstanter Perfusion wurde die Perfusionslösung nach dem Dreiwegehahn (H) über eine Perfusionspumpe (I) (Duran Chemie Filter GmbH Heidelberg), die konstant 10 ml/min förderte, über einen weiteren Filter zur Wärmeschlange geleitet.

Die Aortenkanüle besaß einen seitlichen Ansatz (R), an dem über einen flüssigkeitgefüllten Schlauch der Perfusionsdruck gemessen und auf einen Druckaufnehmer

(Physiological Pressure Transducer, Bell&Howell, Basinstoke, G.B.) übertragen. Über eine Messbrücke (Gleichspannungsmessbrücke HSE, Hugstetten) wurden die elektrischen Signale verstärkt und auf einem Kanal des 12-Kanal-Druckers registriert.

Das Herz war von einer auf 37°C temperierten feuchten Kammer umschlossen, die von N_2 -Gas durchströmt wurde. Der mittlere Temperaturabfall² betrug während des Stillstandes von 90 Minuten $5.4 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ ($n=34$).

2.2. Präparation des isolierten Meerschweinchenherzens

Meerschweinchen männlichen Geschlechts (Gewicht $293 \pm 4.4\text{ g}$, $n = 43$) wurden für die Versuche verwendet. 30-60 min nach der intraperitonealen Gabe von Heparin-Natrium (1000 IU/kg) wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet und durch Öffnung der beiderseitigen Carotisarterien entblutet. Nach Öffnung des Thorax und des Perikards wurden zunächst die Aorta und die Arteria pulmonalis vom Bindegewebe befreit. In die Aorta wurde nach Incisur der Art. pulmonalis anschließend eine Glaskanüle eingebunden und in situ mit Normaltyrodelösung bei Zimmertemperatur retrograd über die Aorta perfundiert, während die weitere Präparation vorgenommen wurde:

Abbinden von Vena cava superior, Vena azygos, Vena cava inferior und beider Lungenhili, inklusive Lungengefäße. In die Arteria pulmonalis wurde ebenfalls eine Glaskanüle eingebunden. Danach erfolgte die Durchtrennung der Aorta und der sofortige Anschluß des Herzens an die Perfusionsapparatur (vergleiche Kapitel 2.1.). Anschließend wurde das restliche Bindegewebe vom Herzen abpräpariert. Nach Inzision des linken Vorhofes wurde ein Latexballon durch die Mitralklappe in den linken

Ventrikel zur Registrierung des intraventrikulären Druckes eingeführt. Danach wurde der Ballonkatheter mit Tyrodelösung gefüllt (Volumen 0.05 ml). Abschließend wurde die feuchte Kammer geschlossen.

2.3. Versuchsverlauf

Nach Anschluß des Herzens an die Perfusionsapparatur wurde das Herz mit 37°C warmer Carbogen-begaster Tyrodelösung perfundiert. Die Gesamtversuchsdauer gliederte sich in 3 Teile:

- die Äquilibrierungszeit von 30 min,
- die Ischämiedauer von 90 min und
- die Reperfusionsphase von 45 min (siehe Schema).

Die Perfusion in den ersten 15 min der Äquilibrierungs- und der Reperfusionsphase erfolgte druckkonstant mit einem Perfusionsdruck von 47 mm Hg (= 65 cm Wassersäule). Innerhalb dieser Zeit war der anfänglich erhöhte Koronarfluß von 12-15 ml/min, bedingt durch die kurzfristige Minderperfusion bei der Präparation bzw. durch die ischämische Schädigung während des Stillstandes auf einen Wert abgesunken, der unter 10 ml/min lag. Danach wurde jeweils volumenkonstant mit 10 ml/min perfundiert.

Vor Beginn der Ischämie wurden außer bei der Kontrollischämie die verschiedenen kardioplegischen Zusätze 5 min lang volumenkonstant mit 10 ml/min perfundiert. In der 30. und 60. Minute des ischämischen Stillstandes wurden für jeweils 30 sec diese Zusätze nochmals perfundiert. Die Kardioplegie wurde in Normothermie (37°C) durchgeführt.

Die kardioplegischen Lösungen befanden sich jeweils im Vorratsgefäß (A) und konnten nach Umlegen des Dreivehahnes (H) über die Perfusionsleitungen ins Herz

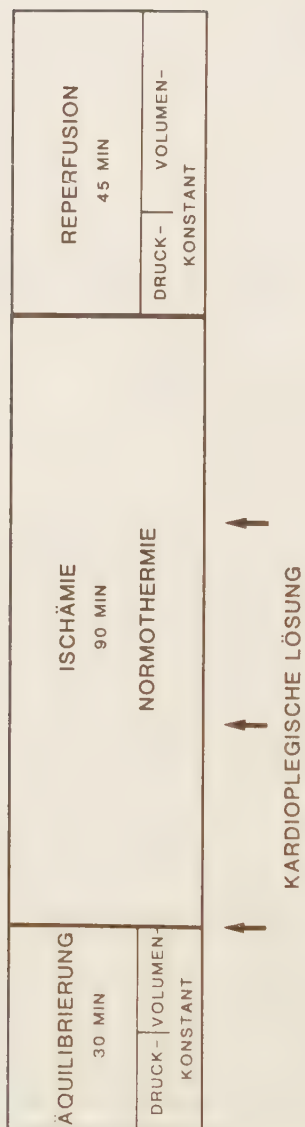


Abb. 2: Schema des gesamten Versuchsverlaufes

geleitet werden.

Es wurden folgende Versuchsreihen durchgeführt:

- Normoxische Kontrolle (n=9)
- Ischämischer Stillstand (sog. Stop Flow-Methode)
 - ohne sofortige Gabe von Kardioplegika (Kontrollischämie) (n=5)
 - mit Gabe von K^+ -reicher Lösung (30 mmol/l) (n=8)
 - mit Gabe von St. Thomas-Hospital-Lösung (n=7)
 - mit Gabe von Bretschneider-Lösung (n=9)
 - mit Gabe von Nifedipin-Tyrode-Lösung (6×10^{-6} mol/l) (n=5)

Am Ende jedes Versuches wurden die Herzen mit einer Zange (nach Wollenberger et al., 1960) in flüssigen Stickstoff eingefroren.

Folgende Parameter wurden fortlaufend registriert:

- linksventrikulärer Druck,
- enddiastolischer Druck,
- Herzfrequenz,
- Perfusionsdruck,
- Temperatur,
- Koronarfluß,
- Sauerstoffspannung
- pH des venösen Perfusates.

Ein Teil des Perfusates wurde gesammelt und der CPK- und Laktatgehalt bestimmt.

Zu Versuchsbeginn und zu Versuchsende wurden die Gasdrücke und der pH des arteriellen Perfusates bestimmt. Die eingefrorenen Herzen wurden aufgearbeitet, wobei verschiedene metabolische Herzstoffwechselfparameter bestimmt werden konnten.

Der Zeitraum, in dem die Herzen an die Perfusionsapparatur angeschlossen waren, lag einschließlich der 30-minütigen Äquilibrierungszeit bei 165 Minuten.

2.4. Physiologische Parameter

2.4.1. Herzarbeit und enddiastolischer Druck

Ein Parameter, der die Gesamtheit der mechanischen Funktionsparameter erfaßt, ist die Herzarbeit. Sie berechnet sich nach folgender Formel:

$$HW = (LVD - EDP) \times HR$$

HW = Herzarbeit

LVP = linksventrikulärer Druck (Maximum des Mechanogramms in mm Hg)

EDP = enddiastolischer Druck (Minimum des Mechanogramms in mm Hg)

HR = Herzfrequenz (Schläge / min)

Die Parameter wurden aus dem auf einem Schreiber aufgezeichneten Mechanogramm des Herzens ermittelt. Gemessen wurde dieses durch einen mit Tyrodelösung gefüllten Latexballon im linken Ventrikel des Meerschweinchenherzens. Dieser war durch einen 5 cm langen rechtwinkling gebogenen, mit Tyrodelösung gefüllten Metallkatheter mit einem Bentley Druckaufnehmer (Modell 800 S/N Trantec 6528 Bentley, California, USA) verbunden. Die codierten elektrischen Signale des Druckaufnehmers wurden über eine Gleichspannungsbrücke (HSE-Meßbrücke, Hugo-Sachs-Elektronik, Hugstetten) verstärkt und auf einen Watanabe Recorder (WTR 281, HSE, Hugstetten) fortlaufend registriert. Die Füllung des Latexballons war mit ca. 0.05 ml so gewählt, daß er faltenfrei dem Endokard des Ventrikels anlag und die Vordehnung des Herzens zwischen 5 und 10 mm Hg lag.

2.4.2.

Berechnung des Calciumparadoxons

Betrachten wir die Entwicklung der Herzarbeit in den ersten 5 min der Reperfusionsphase, so ergibt sich für den Zeitraum der ersten 5 min die Möglichkeit der kontinuierlichen Zunahme (a), der Zunahme mit Erreichen eines Gleichgewichtes (b) oder der anfänglichen Zunahme mit anschließender Abnahme (c) (vgl. Abb.3).

Teilt man nun den Wert der 2. min durch den der 5. min, so erhält man eine Aussage über den Kurvenverlauf. Im Falle a ist der Wert < 1 , im Falle b ist er $= 1$ und im Falle c > 1 . Der Verlauf mit einer Abnahme der Herzarbeit zwischen der 2. und 5. min wurde von uns als Calciumparadoxon bezeichnet. Da die Herzarbeit ein Produkt aus Kontraktilität und Frequenz ist, betrachteten wir das Verhältnis 2. min / 5. min zusätzlich für beide Einzelparameter.

2.4.3.

Koronarfluß

Der Koronarfluß wurde in ml/min angegeben und durch quantitatives Sammeln des venösen Perfusates ermittelt. Dazu wurde das Perfusat 2 min vor Beginn des Stillstandes 1 min lang gesammelt. Während der Reperfusion wurden Sammelproben in der 1. min, 2.-5. min, 6.-15. min, 16.-30. min, 31.-44. min und 45. min genommen und der durchschnittliche Koronarfluß pro Minute für die Sammelperiode errechnet.

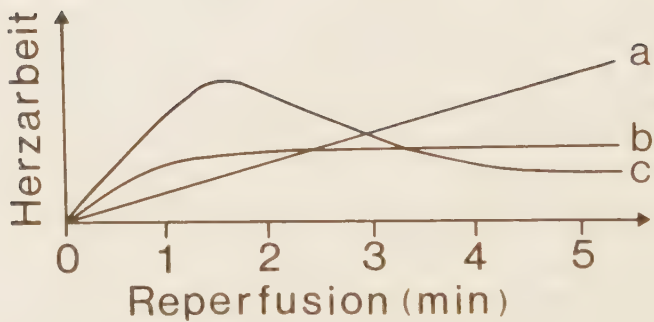


Abb. 3: Schematische Darstellung der Entwicklung der Herzarbeit in den ersten 5 Minuten der Reperfusion.

a= kontinuierliche Zunahme

b= Zunahme mit Erreichen eines Gleichgewichtes

c= anfängliche Zunahme mit anschließender Abnahme

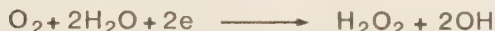
2.5.

Metabolische Parameter

2.5.1.

Sauerstoffverbrauch

Der Sauerstoffverbrauch wurde kontinuierlich mit einem Gasdruckflußanalysator M44 mit Digitalanzeige (Eschweiler, Kiel) bestimmt. Das Meßprinzip beruht auf dem Anlegen einer Spannung an eine Platinelektrode, so daß der an ihre Oberfläche diffundierende Sauerstoff durch Anlagerung von zwei Elektronen zu H_2O_2 und durch zwei weitere zu Wasser reduziert wird.



Je mehr Sauerstoffmoleküle auf die Platinelektrode auftreffen, desto stärker ist der im Meßkreis fließende Strom. Aus der Beziehung zwischen gemessenem Strom und angelegter Spannung kann auf den Sauerstoffgehalt einer Lösung geschlossen werden (Gleichmann et al., 1960). Dazu wurde eine 2-Punkt-Eichung mit 2 Eichgasen (0Vol% O_2 / 5Vol% CO_2 / 95Vol% N_2 und 90Vol% O_2 / 10Vol% CO_2) durchgeführt. Diese Eichung wurde täglich durchgeführt und in Bezug zu dem aktuellen Luftdruck gesetzt. Die Anzeige des Sauerstoffpartialdruckes erfolgte in mm Hg.

Der Sauerstoffverbrauch (MVO_2) errechnet sich in Anlehnung an das Henry-Dalton-Gesetz nach vorliegender Gleichung:

$$\text{MVO}_2 = \frac{(\text{pO}_{2\text{Perf.}} - \text{pO}_{2\text{Effl.}}) \cdot V \cdot a \cdot 10^3}{\text{TG} \cdot 760}$$

MVO = Sauerstoffverbrauch in $ul\ O_2 / g\ TG \times min$
 $pO_2^{perf.}$ = arterieller O_2 -Partialdruck in mm Hg
 im Perfusat unter Berücksichtigung des aktuellen Luft-
 druckes in mm Hg und des Sättigungsdruckes des Wasserdampfes von 47 mm Hg bei $37^\circ C$
 $pO_2^{effl.}$ = koronarvenöser Sauerstoffpartialdruck im
 Effluat unter Berücksichtigung des aktuellen Luft-
 druckes in mm Hg und des Sättigungsdruckes des Wasserdampfes von 47 mm Hg bei $37^\circ C$.
 V = Koronarfluß in ml/min
 a = Bunsenscher Löslichkeitskoeffizient bei $37^\circ C$
 und 760 mm Hg in Tyrodelösung für $O_2 = 0.02273\ ml\ O_2 / ml$
 Tyrodelösung
 TG = Herztrockengewicht in g

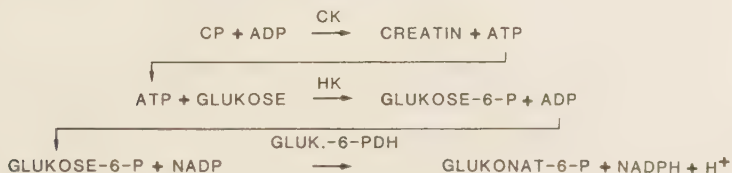
Die Registrierung des pO_2 -Druckes des Perfusates wurde zu Beginn und zum Ende jeden Versuches durchgeführt. Die Registrierung des koronarvenösen O_2 -Partialdruckes im Effluat erfolgte während des Versuches kontinuierlich. Sie wurde auf einem Kanal eines 12-Kanal-Druckers vorgenommen.

2.5.2. Wasserstoffionenkonzentration im Effluat

Die pH-Messung erfolgte ebenfalls mit dem Eschweiler Gasanalysator M 44 über eine pH-Elektrode und eine dazugehörige Referenzelektrode. Diese wurden mit 2 Eichlösungen von pH 6.84 und pH 7.22 geeicht. Der pH der carbogengesättigten Tyrodelösung betrug 7.42 ± 0.04 ($n=43$). Der gemessene pH konnte direkt abgelesen werden. Er wurde anschließend in Wasserstoffionenkonzentration umgerechnet und diese mit dem Wert des Koronarflusses multipliziert, um die Menge an H^+ -Ionen/min zu erhalten, die aus dem Herzen abgegeben wurden.

2.5.3. Creatinphosphatkinase im Effluat

Creatininphosphatkinase wurde enzymatisch nach Bergemeyer (1974) mit dem Testset Monotest CK NACaktiviert der Fa. Boehringer (Mannheim) durchgeführt. Dieser arbeitet nach folgendem Testprinzip:



Gemessen wurde die Aktivität des NADPH über 3 Minuten in einer Wellenlänge von 334 nm und einer Reaktionstemperatur von 25 °C und in U/ml angegeben.

Bezogen auf den Koronarfluß/Minute wurde die Konzentration in U/min umgerechnet. Der Kontrollwert betrug 0.011 ± 0.003 U/min (n=34).

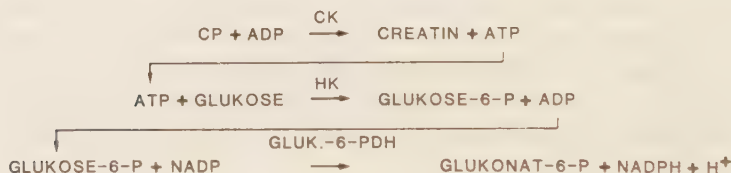
2.5.4. Herzgewebeaufschluß

Das in flüssigem Stickstoff eingefrorene Herz (Methode Wollenberger et al. (1960) wurde in der Tiefkühltruhe bei -18 °C aufbewahrt. Zur Herstellung des HClO₄-Extraktes wurde in einem mit flüssigem Stickstoff⁴ gekühlten Porzellanmörser mit einem Meisel die Vorhöfe und das sich noch am Herzen befindende restliche Bindegewebe abgesprengt und entfernt. Ein aliquoter Teil der Kamtermuskulatur wurde zur Ermittlung des Trockengewichtes abgeteilt. Das übrige Gewebe wurde mit einem Pistill unter Stickstoffkühlung zerrieben. Danach wurde die Probe mit einem Homogenisator Ultraturax (IKA-Werk

Janke&Kunkel GmbH&Co Kg, 7813 Staufen) 15 sec lang bei 20 000 U/min gerührt und anschließend 5 min bei 10 000 U/min bei 4 °C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und mit KOH neutralisiert (pH 7.0). Anschließend wurde 30 min bei 10 000 U/min und 4 °C zentrifugiert und der Überstand portionsweise in Eppendorfhütchen abgefüllt und bis zur Messung eingefroren.

2.5.4.1. ATP, CP und Glukose-6-Phosphat

ATP, CP und Glukose-6-Phosphat wurden enzymatisch nach Bergemeyer (1974) bestimmt. Der Nachweis hat folgendes Prinzip:

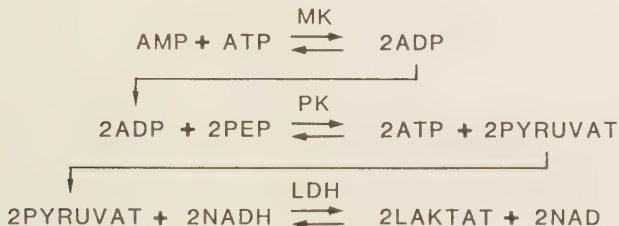


Gemessen wird das NADPH bei 334 nm Wellenlänge und 25 °C. Als Reagenzien wurden die Enzymstandards der Fa. Boehringer (Mannheim) Adenosin-5'-Triphosphat (kristallisiertes Monokaliumsalz), Creatinkinase (aus Kaninchenmuskel, ca. 800 U/mg, lyophilisiert bei 37 °C, lyophilisiert stabilisiert), Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (aus Hefe, Reinheitsgrad I, ca. 350 U/mg bei 25 °C Suspension in Ammoniumsulfatlösung) und Hexokinase (aus Hefe, ca. 140 U/mg bei 25 °C Suspension in Ammoniumsulfatlösung) verwendet.

2.5.4.2.

ADP und AMP

ADP und AMP wurden ebenfalls nach Bergemeyer (1974) bestimmt. Folgendes Meßprinzip liegt dem Nachweis zugrunde:



Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von 334 nm und einer Reaktionstemperatur von 25 °C die Aktivität des NAD⁺.

Folgende Enzymstandards der Fa. Boehringer (Mannheim) fanden bei der Bestimmung Verwendung: Adenosintriphosphat Dinatriumsalz), Laktat-Dehydrogenase (aus Kaninchenmuskel, ca. 1100 U/mg bei 37 °C, Kristallsuspension in Ammoniumsulfatlösung), β-Nicotinamid-adenin-dinucleotid (oxidierte Form, kristallisiertes Monolithiumsalz 100%), Phosphoenolpyruvat (kristallisiertes Mononatriumsalz), Pyruvat-Kinase (aus Kaninchenmuskel, ca. 500 U/mg bei 37 °C, Kristallsuspension in Ammoniumsulfatlösung) und Myokinase (aus Kaninchenmuskel, ca. 360 U/mg bei 25 °C, Kristall-Suspension in Ammoniumsulfatlösung).

2.5.4.3.

Berechnung der Energieladung

Als rechnerische Parameter aus den gemessenen Werten wurden die Summe der energiereichen Phosphate (ATP + ADP + AMP) und die Energieladung bestimmt. Die Energie-

ladung E_o gab eine Aussage über das Verhältnis der energiereichen Phosphate zueinander. Sie ermittelte sich wie folgt:

$$E_o = \frac{ATP + 1/2 ADP}{ATP + ADP + AMP}$$

In Normoxie wird der Energiegehalt des Herzens durch einen hohen Gehalt an ATP und einen geringen Anteil seiner Abbauprodukte ADP und AMP charakterisiert. Daraus ergibt sich ein E_o von kleiner = 1. Beim Abbau des ATP in der Ischämie kommt es zu einer Anhäufung seiner Spaltprodukte und damit zu einer Abnahme des E_o -Wertes.

2.5.4.4. Laktat

Die Bestimmung von Laktat wurde enzymatisch nach Bergemeyer (1974) mit dem Laktattestkombinationstest von Boehringer (Mannheim) durchgeführt. L-Laktat wurde enzymatisch durch Laktathydrogenase und Coenzym NAD zu Pyruvat + NADH umgesetzt



Die Extinktionsmessung erfolgte in einer Wellenlänge von 334 nm und 25 °C Reaktionstemperatur. Laktat wurde in $\mu\text{mol/ml}$ angegeben. Zur Bestimmung wurden die Enzymstandards der Fa. Boehringer (Mannheim) Laktat-Dehydrogenase (aus Kaninchenmuskel, ca. 1100 U/mg bei 37 °C, Kristallsuspension in Ammoniumsulfatlösung und β -Nicotinamid-adenin-dinucleotid, oxidierte Form, kristalli-

siertes Monolithiumsalz, 100%) verwendet. Unter normoxischen Bedingungen betrug die Laktatmenge im Herzgewebe 2 ± 1 $\mu\text{mol/g TG}$ ($n=9$) und im Perfusat 69 ± 13 nmol/ml ($n=43$).

2.5.4.5. Trockengewicht des Herzgewebes

Von einem Teil des zermörserten Herzgewebes wurde mit einer Genauigkeit von 1 mg das Feuchtgewicht bestimmt. Dieser wurde anschließend 2 Tage im Trockenschrank bei 150°C getrocknet. Danach wurde das Trockengewicht bestimmt und daraus das Verhältnis Feuchtgewicht/Trockengewicht berechnet. Der Wert der normoxischen Ausgangskontrolle betrug $12.7 \pm 0.3\%$ ($n=9$). Die Werte der biochemischen Parameter wurden in g Trockengewicht angegeben.

2.6. Lösungen

2.6.1. Perfusionslösungen

Zur Perfusion wurde Tyrodelösung mit folgender Zusammensetzung verwandt:

Na^+	149.1 mmol/l
K^+	5.36 mmol/l
Ca^{++}	1.8 mmol/l
Mg^{++}	1.05 mmol/l
Cl^-	144.11 mmol/l
HCO_3	11.9 mmol/l
H_2PO_4	0.42 mmol/l
Glukose	10.0 mmol/l

Die Tyrodelösung wurde auf 37°C erwärmt und bis zur Sättigung mit Carbogengas ($95\% \text{O}_2$, $5\% \text{CO}_2$) begast. Der

pH-Wert betrug 7.42 ± 0.04 ($n=34$).

2.6.2. St. Thomas-Hospital-Lösung

Die Lösung zur Infusionskardioplegie (St. Thomas-Hospital-Solution, Hersteller: Apotheke der Med. Einrichtungen der Universität zu Köln, Josef-Stelzmann Str. 9, 5000 Köln 41) hatte folgende Zusammensetzung:

NaCl	91.6 mmol/l
KCl	14.8 mmol/l
MgSO ₄ x 7 H ₂ O	1.2 mmol/l
MgSO ₄ x 6 H ₂ O	15.0 mmol/l
KH ₂ PO ₄	1.2 mmol/l
CaCl ₂ x 2 H ₂ O	1.2 mmol/l
Procainhydrochlorid	1.2 mmol/l
Na ₂ HCO ₃	25.0 mmol/l

Der pH-Wert der begasten 37°C warmen St. Thomas-Lösung betrug 7.43 ± 0.03 ($n=7$).

2.6.3. Bretschneider Lösung

Die kardioplegische Lösung HTK nach Bretschneider (Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach, Bergstraße) hatte folgende Zusammensetzung:

NaCl	15.0 mmol/l
KCl	9.0 mmol/l
MgCl ₂ x 6 H ₂ O	9.0 mmol/l
Histidin x HCl x H ₂ O	16.0 mmol/l
Histidin	170.0 mmol/l
Tryptophan	2.0 mmol/l
Mannit	20.0 mmol/l

Die Bretschneider-Lösung konnte aus Stabilitätsgründen nicht begast werden, da das Durchströmen der Lösung mit Carbogengas zu Ausfällungen führte. Als Puffer der Bretschneider-Lösung fungierte das Histidin. Der pH-Wert der unbegasten 37°C warmen Bretschneider-Lösung betrug 6.87 ± 0.03 (n=9).

2.6.4. Kaliumreiche Tyrode-Lösung

Es handelte sich um eine Tyrodelösung, die statt der üblichen $5.36 \text{ mMol K}^+ / \text{l}$ $30 \text{ mMol K}^+ / \text{l}$ enthielt. Der pH-Wert der 37°C warmen begasten Kaliumlösung betrug 7.42 ± 0.04 (n=8).

2.6.5. Nifedipin-Tyrodelösung

Als Pharmakon wurde Nifedipin, MG: 345.3 (Adalat^R, Bayer Leverkusen) verwendet.

Dazu wurde eine Stammlösung von $1 \times 10^{-4} \text{ mol/l}$ Nifedipin in Wasser hergestellt. Wegen der Wasserunlöslichkeit von Nifedipin wurde Cremophor EL (10% v/v) als Lösungsvermittler benutzt. Die Maximalkonzentration von Cremophor in der Perfusionslösung betrug 5.07 $\mu\text{g/ml}$ Tyrodelösung. Cremophor zeigt in der verwendeten Konzentration keine signifikante Beeinflussung der untersuchten Parameter (Nookhwun 1980). Die Stammlösung wurde mit Aluminiumfolie bedeckt und vor Licht geschützt aufbewahrt. Wegen der starken Lichtempfindlichkeit wurden alle Serien mit Nifedipin im Dunkelraum bei Natriumlicht durchgeführt. Aus der Stammlösung wurde die Tyrodelösung mit einem Gehalt von $6 \times 10^{-6} \text{ mol/l}$ hergestellt.

2.7. Statistische Berechnungen

2.7.1. Mittelwert und S.E.M.

Für die einzelnen Meßpunkte jeder Serie wurde aus den erhaltenen Einzelwerten der Mittelwert und der mittlere Fehler des Mittelwertes errechnet. Diese Werte liegen den graphischen und tabellarischen Darstellungen zugrunde.

2.7.2. Student-t-Test (t-Test)

Die Überprüfung der Mittelwerte auf signifikante Unterschiede erfolgte durch den t-Test für verbundene bzw. unverbundene Stichproben. Als Grenze für den signifikanten Unterschied wurde ein 2p-Wert von < 0.05 gewählt. Die Berechnungen wurden nach den in den "documenta geigy / wissenschaftlichen Tabellen" (7. rev. Auflage 1969) angegebenen Richtlinien durchgeführt.

2.7.3. Regressionsmethode

Zur Berechnung einer Regressionskurve wurde das Computerprogramm der Fa. Tektronix, Inc. Information Display Group, Bearverton, USA "Simple Regression" aus Statistik Vol. I verwendet, mit dessen Hilfe die Kurve mit dem höchsten Korrelationskoeffizienten errechnet wurde.

Die Ergebnisse beinhalten physiologische und metabolische Parameter der postischämischen Reperfusionsphase zur Beurteilung des Grades der Schädigung des Herzens. Um die geeignete Stillstandsdauer zu ermitteln, bei der es zu einer starken Reduktion der Funktionsparameter nach einer Kontrollischämie kommt, wurden Versuchsserien mit einer Ischämiedauer von 30 (n=10), 45 (n=6) und 90 (n=5) min durchgeführt. Der PR-Wert der Herzarbeit lag nach 30 min Ischämiedauer bei $71 \pm 5\%$ und nach 45 min Ischämiedauer bei $72 \pm 7\%$ der normoxischen Ausgangskontrolle. Erst nach einer Ischämiedauer von 90 min kam es zu einer starken Reduktion dieses Wertes auf $25 \pm 9\%$. Damit waren die Voraussetzungen für den Nachweis günstiger Einflüsse von kardioplegisch wirksamen Substanzen auf die Ischämietoleranz des Herzens gegeben.

3.1. Physiologische Parameter

3.1.1. Herzarbeit

Die Herzarbeit der Serien K⁺-TS (kaliumreiche Tyrodelösung) und STHS (St. Thomas-Hospital-Lösung) steigt über den gesamten Reperfusionszeitraum kontinuierlich an und erreicht mit seinem PR-Wert $83 \pm 8\%$ (18900 ± 1800 Schläge $\times$ mm Hg $\times$ min⁻¹) bzw. $81 \pm 13\%$ (17100 ± 2600 Schläge $\times$ mm Hg $\times$ min⁻¹) des normoxischen Ausgangswertes (23300 ± 1300 bzw. 21700 ± 1100 Schläge $\times$ mm Hg $\times$ min⁻¹) (vgl. Tab. 1, Abb. 4). Diese Werte liegen signifikant höher ($2p < 0.001$ bzw. 0.01) als der Vergleichswert von ISCH (Kontrollischämie ohne kardioplegische Lösung) mit $25 \pm 9\%$ (5000 ± 1800 Schläge $\times$ mm Hg $\times$ min⁻¹). Das Niveau des PR-Wertes wird bei der Kontrollischämie bereits in der 5. Minute der Reperfusion mit $29 \pm 9\%$

präischämischer Kontrollwert⁻²
(Schläge x mm Hg x min⁻¹ x 10⁻²)

ISCH	296± 4	57±18	60±16	54±23	50±18
K ⁺ -TS	233±13	106± 8	132±12	173±23	189±18
STHS	217±11	96±13	140±17	160±27	171±26
BRET	237±10	61±20	95±25	106±27	101±27
NIF	204± 4	53± 8	42±16	107±15	129±17

Minute der Reperfusion (absolute Werte)
5. 15. 30. 45.

Minute der Reperfusion (Werte in % des Ausgangswertes)
5. 15. 30. 45.

ISCH	29± 9	31± 8	27± 9	25± 9
K ⁺ -TS	46± 3	57± 5	81± 7	83± 8
STHS	44± 7	66± 9	75±13	81±13
BRET	25± 8	39±10	44±11	42±11
NIF	26± 4	21± 8	53± 8	64± 9

Tab. 1: Einfluß verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf die Herzarbeit der postischämischen Reperfusionsphase. Angegeben sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte aus insgesamt 34 Versuchen.

HERZARBEIT

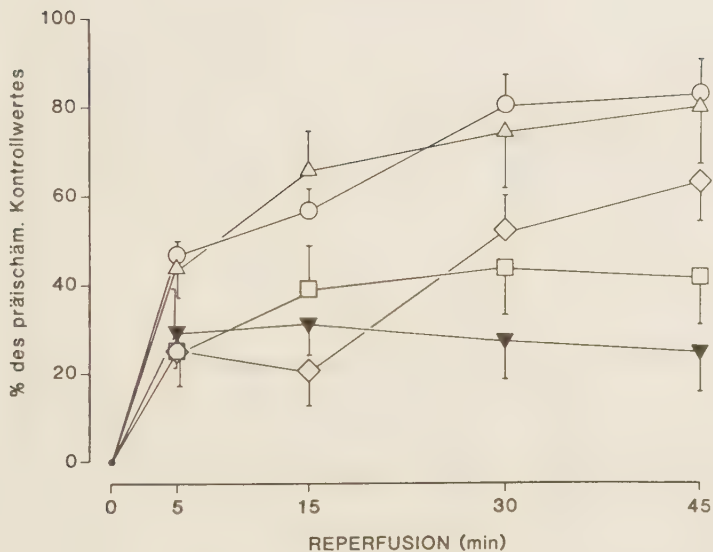


Abb. 4: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf die Herzarbeit der postischämischen Reperfusionsphase. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

○ K-TS (n=8)

□ BRET (n=9)

△ STHS (n=7)

▼ ISCH (n=5)

◇ NIF (n=5)

(5700 ± 1800 Schläge $\times$ mm Hg $\times$ min⁻¹) erreicht und über den gesamten Reperfusionszeitraum beibehalten. Der Kurvenverlauf bei BRET (Bretschneider-Lösung) verläuft ähnlich auf einem etwas höheren Niveau mit einem Endwert von $42 \pm 11\%$ (10100 ± 2700 Schläge $\times$ mm Hg $\times$ min⁻¹), der signifikant niedriger ($2p < 0.01$ bzw. 0.05) als der Vergleichswert von K⁺-TS bzw. STHS liegt. NIF (Nifedipin) zeigt einen verlangsamten Anstieg bis zur 15. Minute der Reperfusion auf $26 \pm 4\%$ (5300 ± 800 Schläge $\times$ mm Hg $\times$ min⁻¹). Danach steigt die Herzarbeit kontinuierlich bis zum Ende der Reperfusion an und erreicht $64 \pm 9\%$ (12900 ± 1700 Schläge $\times$ mm Hg $\times$ min⁻¹). Dieser Wert liegt signifikant höher ($2p < 0.02$) als der Vergleichswert der Kontrollischämie.

3.1.2. Enddiastolischer Druck

In der postischämischen Reperusionsphase steigt der EDP bei der Kontrollischämie in den ersten 5 min auf 43 ± 12 mm Hg (vgl. Tab.2, Abb. 5). Bis zum Ende der Reperusionsphase sinkt er wieder auf einen Wert von 33 ± 13 mm Hg ab. In der Serie K⁺-TS ist nur ein minimaler Anstieg des EDP von 3-4 mm Hg während des gesamten Reperusionszeitraumes zu beobachten.

Der PR-Wert von 4 ± 3 mm Hg liegt signifikant niedriger ($2p < 0.025$) als der Vergleichswert von ISCH. Die Erhöhung des EDP bei STHS zu Beginn der postischämischen Reperusionsphase von 23 ± 11 mm Hg geht bereits in der 5. Minute auf 14 ± 7 mm Hg zurück und bleibt bis zum Ende der Reperfusion angenähert auf diesem Niveau. Der PR-Wert liegt mit 12 ± 9 mm Hg deutlich niedriger als der Vergleichswert der Kontrollischämie. NIF zeigt in seinem Kurvenverlauf einen Anstieg bis zur 5. Minute auf 16 ± 4 mm Hg und bis zur 45. Minute noch eine weitere geringe Zunahme auf 20 ± 8 mm Hg. Dieser Wert liegt

	Stillstands-				
	ende	5.	15.	30.	45.
	mm Hg	Minute der Reperfusion			
ISCH	14± 5	43±12	33±11	34±13	33±13
K ⁺ -TS	-1± 0	1± 2	1± 1	3± 3	4± 3
STHS	23±11	14± 7	7± 4	11± 7	12± 9
BRET	21± 7	37±10	29± 8	25±10	36±11
NIF	7± 3	16± 4	17± 4	13± 5	20± 8

Tab. 2: Einfluß verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den enddiastolischen Druck der postischämischen Reperfusionsphase. Angegeben sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte aus insgesamt 34 Versuchen.

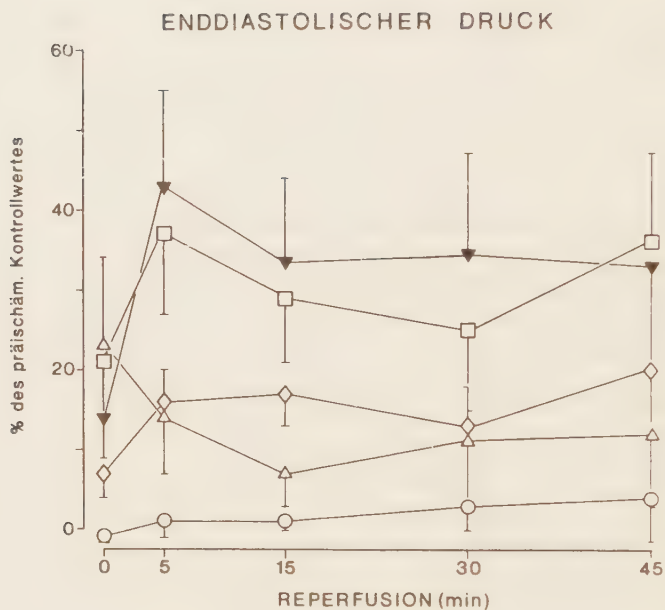


Abb. 5: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den end-diastolischen Druck der postischämischen Reperfusionsphase. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

- | | |
|----------------------------|---------------|
| ○ K ⁺ -TS (n=8) | □ BRET (n=9) |
| △ STHS (n=7) | ▼ ISCH (n= 5) |
| ◇ NIF (n=5) | |

signifikant höher ($2p < 0.05$) als der Vergleichswert von K^+ -TS. BRET zeigte einen ähnlichen Kurvenverlauf wie die Kontrollischämie mit einem starken Anstieg auf 37 ± 10 mm Hg bis zur 5. Minute der Reperfusionsphase. Auf diesem Niveau bleibt der EDP bis zur 45. Minute. Der PR-Wert von 36 ± 11 mm Hg liegt signifikant höher ($2p < 0.02$) als der Vergleichswert von K^+ -TS.

3.1.3. Calciumparadoxon

Die Tabelle 3 zeigt die Werte des sog. Calciumparadoxons (vgl. Kap. 2.4.2.) für die Parameter Kontraktilität, Herzfrequenz und Herzarbeit (Kontraktilität $\times$ Herzfrequenz).

Die Kontrollischämie zeigt ein starkes Calciumparadoxon von 2.36 ± 0.63 , das allein durch Zunahme der Kontraktilität bei gleichbleibender Herzfrequenz bestimmt wird (vgl. Tab.3, 4; Abb. 6). Die Herzarbeit unterscheidet sich dabei signifikant von den Vergleichswerten aller anderen Serien (K^+ -TS: $2p < 0.02$; STHS: $2p < 0.01$; BRET: $2p < 0.05$; NIF: $2p < 0.02$). Bei K^+ -TS bleibt die Herzarbeit auf Grund der Zunahme der Kontraktilität bei gleichzeitiger Abnahme der Herzfrequenz gleich, ebenso bei BRET, deren Kontraktilität zwar zunimmt, deren Frequenz aber gleichbleibend ist. STHS und insbesondere NIF antagonisieren das Phänomen des Calciumparadoxons durch gleichzeitige Abnahme von Kontraktilität und Herzfrequenz. Der Effekt ist bei NIF mit 0.38 ± 0.23 am stärksten.

	Kontraktilität	Herzfrequenz	Herzarbeit
	LVD-EDP	HR	(LVD-EDP) x HR
ISCH	1.68 $\pm$ 0.76	1.01 $\pm$ 0.05	2.36 $\pm$ 0.63
K ⁺ -TS	1.36 $\pm$ 0.76	0.66 $\pm$ 0.06	0.91 $\pm$ 0.16
BRET	1.36 $\pm$ 0.46	1.08 $\pm$ 0.08	1.08 $\pm$ 0.23
NIF	0.88 $\pm$ 0.35	0.68 $\pm$ 0.09	0.38 $\pm$ 0.23

Tab. 3: Einfluß verschiedener kardioplegisch-wirksamer Substanzen auf das Calciumparadoxon. Angegeben sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte aus insgesamt 34 Versuchen.

	Kontraktilität	Herzfrequenz	Herzarbeit
	LVP-EDP	HR	(LVP-EDP) x HI
ISCH	>> 1	= 1	>> 1
⁺ K ⁺ -TS	> 1	< 1	= 1
STHS	< 1	< 1	< 1
BRET	> 1	= 1	= 1
NIF	< 1	< 1	<< 1

Tab. 4: Synopse des Einflusses verschiedener kardiople-
gisch-wirksamer Substanzen. Angegeben sind die Mittel-
werte und der Standardfehler der Mittelwerte aus insge-
samt 34 Versuchen.

> 1 = Calciumparadoxon

CALCIUM — PARADOXON

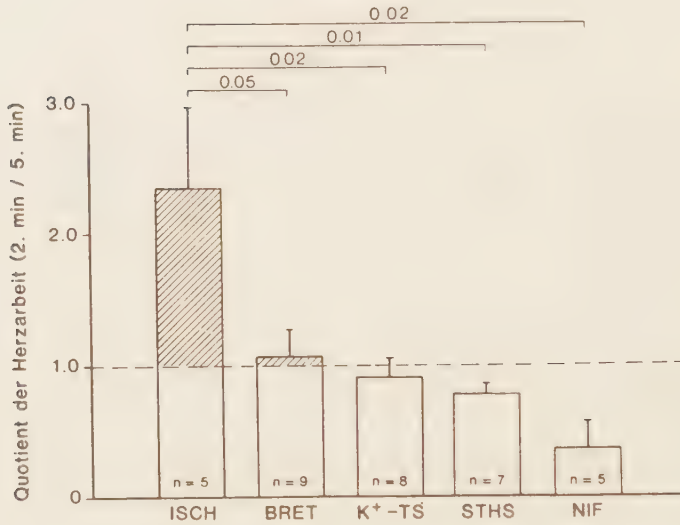


Abb. 6: Graphische Darstellung des Calciumparadoxons der Herzarbeit. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

Bei der Kontrollischämie steigt der Koronarfluß in der 5. Minute auf maximal $84 \pm 21\%$ des präischämischen Kontrollwertes und fällt danach bis zum Ende der Reperfusion auf $49 \pm 11\%$ (vgl. Tab. 5, Abb. 7). Der PR-Wert liegt damit signifikant niedriger ($2p < 0.025$) als die Vergleichswerte aller anderen Gruppen. Bei STHS, BRET und NIF kommt es in den ersten Minuten der Reperfusion zu einem Anstieg des Koronarflusses auf angenähert 150% der Ausgangswerte. Danach fällt dieser bis zum Ende der Reperfusion angenähert auf den Bereich der präischämischen Kontrollwerte zurück. Bei K^+ -TS ist der Anstieg in der 2. Minute bereits maximal und der Koronarfluß erreicht in der 5. Minute der Reperfusion bereits den Bereich der präischämischen Kontrolle.

Berechnet man die Korrelation der PR-Werte von Herzarbeit und Koronarfluß, so ergibt sich die Beziehung, daß mit steigender Herzarbeit auch der Koronarfluß zunimmt. Nur für K^+ -TS und BRET errechnet sich eine Regression mit der Gleichung $y = A^B x^B$ bzw. $y = A^B x^B$, wobei A 33.049 bzw. 5.768 und B 0.009 bzw. 3.749 beträgt. Der Korrelationskoeffizient beider Kurven beträgt 0.827 bzw. 0.885. Für die anderen Serien errechneten sich keine signifikanten Kurven.

Stellt man für die PR-Werte der physiologischen Parameter eine Rangfolge der Serien von 1 bis 5 auf, so ergibt sich folgende Wertigkeitsskala (Tab. 6).

Aus der Rangfolgensumme ergibt sich für die Qualität der Myokardprotektion eine Reihenfolge von K^+ -TS < STHS < NIF < BRET < ISCH für die Gesamtheit der physiologischen Parameter.

	präischämischer Kontrollwert (ml/min)	Minute der Reperfusion in % des Kontrollwertes				
		1. 2.-5.	6.-15.	16.-30.	31.-45.	
ISCH	5.3±0.5	45±20	84±21	75±10	65±13	49±11
K ⁺ -TS	5.3±0.5	152±41	90±15	92±23	98±5	115±20
STHS	5.1±0.4	158±25	149±18	135±14	125±7	113±6
BRET	5.6±0.3	136±26	162±15	147±14	142±6	128±8
NZF	5.8±0.2	67±7	128±17	119±3	122±7	94±4

Tab. 5: Einfluß verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den Koronarfluß der postischämischen Reperusionsphase. Angegeben sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte aus insgesamt 34 Versuchen.

KORONARFLUSS

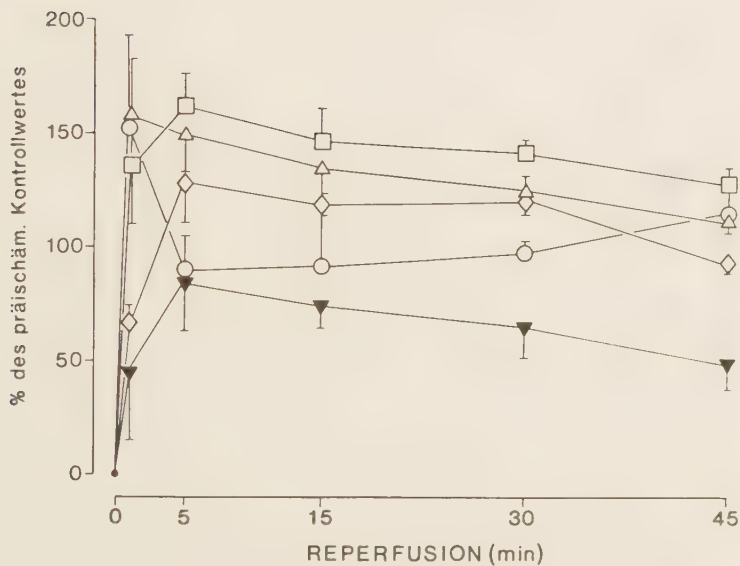


Abb. 7: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den Koronarfluß der postischämischen Reperfusionsphase. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

○ K-TS (n=8)

□ BRET (n=9)

△ STHS (n=7)

▼ ISCH (n=5)

◇ NIF (n=5)

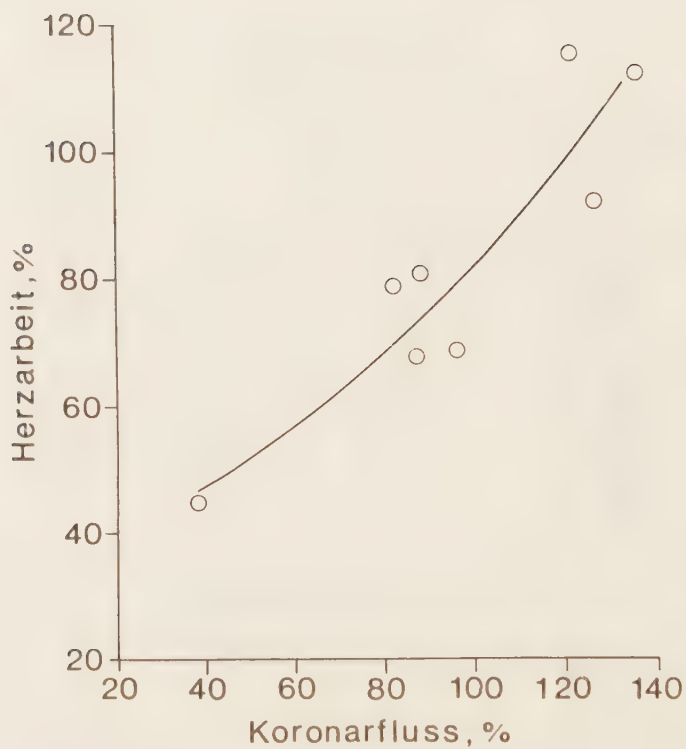


Abb. 8: Korrelation zwischen Herzarbeit und Koronarfluß bei K⁺-TS. Dargestellt sind die einzelnen PR-Werte und die Kurve mit einem maximalen Korrelationskoeffizienten.

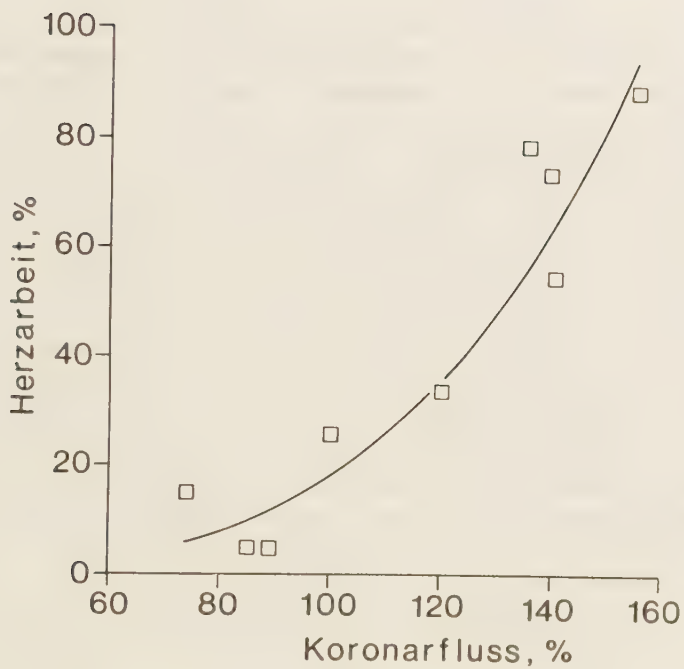


Abb. 9: Korrelation zwischen Herzarbeit und Koronarfluß bei BRET. Dargestellt sind die einzelnen PR-Werte und die Kurve mit dem maximalen Korrelationskoeffizienten.

	Herz- arbeit	EDP	Calcium- paradoxon	Koronar- fluß	Rangfolgen- summe
ISCH	5	4	5	5	19
K ⁺ -TS	1	1	3	1	6
STHS	2	2	2	1	7
BRET	4	5	3	3	15
NIF	3	3	1	3	10

Tab. 6: Vergleich der physiologischen Parameter.
Wertigkeitsskala für den PR-Wert der einzelnen Parameter.

3.2. Metabolische Parameter

3.2.1. Wirkungsgrad

Der Wirkungsgrad (Herzarbeit/ O_2 -Verbrauch) steigt bei ISCH, BRET und STHS in den ersten 15 min der postischämischen Reperfusionsphase auf angenähert 70% des Ausgangswertes (vgl. Tab. 7, Abb. 10). Während der Wirkungsgrad in der 45. min der Reperfusion bei ISCH und BRET auf $57 \pm 17\%$ bzw. $58 \pm 10\%$ zurückgeht, steigt er bei STHS auf $88 \pm 12\%$ an. Einen PR-Wert von $88 \pm 12\%$ erreicht K^+ -TS, der damit deutlich höher (n.s.) als der Vergleichswert der Kontrollischämie und signifikant höher ($2p < 0.05$) als der Vergleichswert von BRET liegt. Der Kurvenverlauf von K^+ -TS zeigt jedoch bereits in den ersten 5 min der postischämischen Reperfusionsphase einen Anstieg auf $74 \pm 11\%$. NIF hat in den ersten 15 min einen verlangsamten Anstieg auf $24 \pm 1\%$ und erreicht mit seinem PR-Wert $77 \pm 2\%$ des präischämischen Kontrollwertes. Der PR-Wert liegt damit ebenso wie STHS mit seinem Endwert deutlich höher (n.s.) als der Vergleichswert der Kontrollischämie.

3.2.2. Wasserstoffionenkonzentration im Effluat

In der Kontrollischämie kommt es im Laufe der Reperfusion zu einer kontinuierlichen Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration um $51.9 \pm 10.5\%$ (vgl. Tab. 8, Abb. 11). Der PR-Wert liegt damit signifikant niedriger, d.h. alkalischer als der Vergleichswert aller Gruppen (K^+ -TS und STHS $2p < 0.005$ bzw. NIF und BRET $2p < 0.02$) und signifikant niedriger ($2p < 0.005$) als der präischämische Kontrollwert (s. Kap. 4.4.). STHS und BRET führen in den ersten 5 min der Reperfusion zu einer

Präischämischer Kontrollwert (Schläge x $\text{mm Hg} \times$ $\text{g TG} \times \text{ul}^{-1}$)		5.	15.	30.	45.
		Minute der Reperfusion % des Kontrollwertes			
ISCH	47.4 $\pm$ 0.8	56 $\pm$ 13	68 $\pm$ 13	58 $\pm$ 12	57 $\pm$ 17
K ⁺ -TS	42.1 $\pm$ 0.3	74 $\pm$ 11	86 $\pm$ 9	81 $\pm$ 5	90 $\pm$ 9
STHS	50.0 $\pm$ 0.3	53 $\pm$ 8	70 $\pm$ 11	74 $\pm$ 10	88 $\pm$ 12
BRET	50.0 $\pm$ 0.4	48 $\pm$ 5	67 $\pm$ 5	57 $\pm$ 12	58 $\pm$ 10
NIF	43.4 $\pm$ 0.3	32 $\pm$ 5	24 $\pm$ 1	67 $\pm$ 5	77 $\pm$ 2

Tab. 7: Einfluß verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den Wirkungsgrad in der postischämischen Reperfusionsphase. Angegeben sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte aus insgesamt 34 Versuchen.

WIRKUNGSGRAD

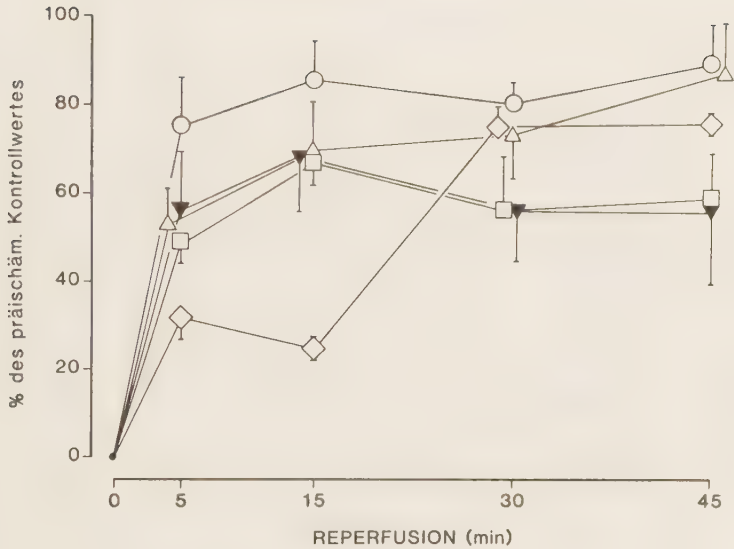


Abb. 10: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den Wirkungsgrad in der postischämischen Reperfusionsphase. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

- | | |
|----------------------------|--------------|
| ○ K ⁺ -TS (n=8) | □ BRET (n=9) |
| △ STHS (n=7) | ▼ ISCH (n=5) |
| ◇ NIF (n=5) | |

Ausgangswert in mmol x 10 ⁻⁸		5.	15.	30.	45.
		Minute der Reperfusion			
		Änderung des Ausgangswertes (%)			
ISCH	21 _{±1}	- 9 _{±16}	-37 _{±12}	-38 _{±11}	-52 _{±11}
K ⁺ -TS	26 _{±3}	-20 _{±13}	-19 _{±15}	1 _{± 4}	12 _{±11}
STHS	22 _{±3}	34 _{±16}	32 _{±16}	28 _{±16}	18 _{±11}
BRET	26 _{±1}	37 _{±12}	29 _{±14}	23 _{± 7}	- 2 _{±12}
NIF	28 _{±1}	14 _{± 4}	- 6 _{± 4}	- 5 _{± 6}	-17 _{± 5}

Tab. 8: Einfluß verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf die Wasserstoffionenkonzentration im Effluat während der postischämischen Reperfusionsphase. Angegeben sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte aus insgesamt 34 Versuchen.

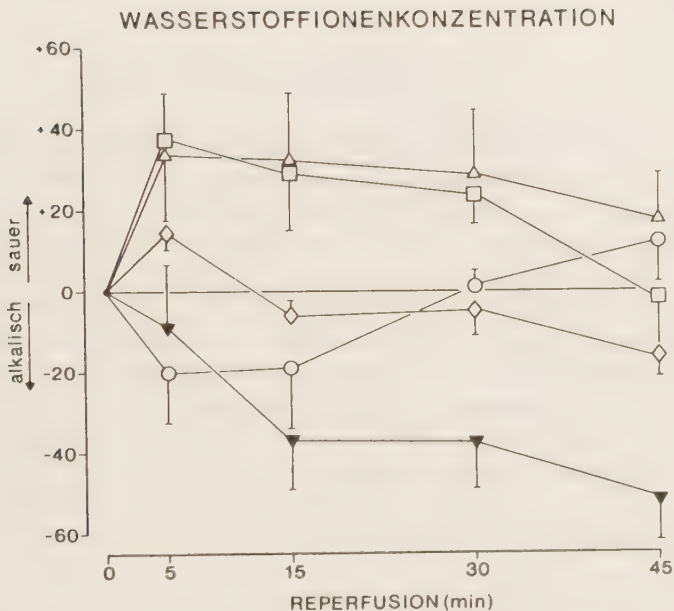


Abb. 11: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf die Wasserstoffionenkonzentration im Effluat während der postischämischen Reperfusionsphase. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

- K⁺-TS (n=8) □ BRET (n=9)
- △ STHS (n=7) ▼ ISCH (n=7)
- ◇ NIF (n=5)

Erhöhung um $33.5 \pm 15.8\%$ bzw. $37.4 \pm 11.5\%$. Der Kurvenverlauf beider Gruppen erreicht zum Endzeitpunkt wieder den Bereich des präischämischen Kontrollwertes. K^+ -TS und NIF bleiben während des gesamten Reperusionszeitraumes im Bereich der normoxischen Ausgangskontrolle.

3.2.3. Creatinphosphatkinase im Effluat

Die Menge an Creatinphosphatkinase pro Minute im Effluat ist mit 131 ± 24 mU/min bei der Kontrollischämie gegenüber der normoxischen Ausgangskontrolle mit 11 ± 1 mU/min signifikant ($2p < 0.001$) erhöht (vgl. Abb. 12). In den Serien NIF, STHS und K^+ -TS ist Creatinphosphatkinase im Effluat mit 93 ± 27 mU/min bzw. 59 ± 22 mU/min bzw. 23 ± 14 mU/min zwar deutlich geringer als bei der Kontrollischämie, sie bleibt jedoch gegenüber der normoxischen Ausgangskontrolle signifikant ($2p < 0.005$) erhöht. Der Wert für BRET liegt hier mit 341 ± 107 mU/min am höchsten und damit signifikant höher ($2p < 0.001$) als die normoxische Ausgangskontrolle und ebenfalls signifikant ($2p < 0.02$ bzw. 0.05) höher als K^+ -TS und STHS.

3.2.4. Summe der energiereichen Phosphate im Gewebe

Der normoxische Ausgangswert von 29.4 ± 1.7 umol/g TG wird in der Kontrollischämie auf 8.5 ± 1.7 umol/g TG signifikant ($2p < 0.001$) reduziert (vgl. Abb. 13). Die Reduktion bei NIF auf 12.7 ± 1.4 umol/g TG, bei BRET auf 14.2 ± 2.3 umol/g TG, bei STHS mit 17.3 ± 1.8 umol/g TG und bei K^+ -TS auf 22.4 ± 1.6 umol/g TG ist jedoch geringer. Die PR-Werte aller Serien sind von dem präischämischen Kontrollwert dennoch signifikant unterschieden (NIF,

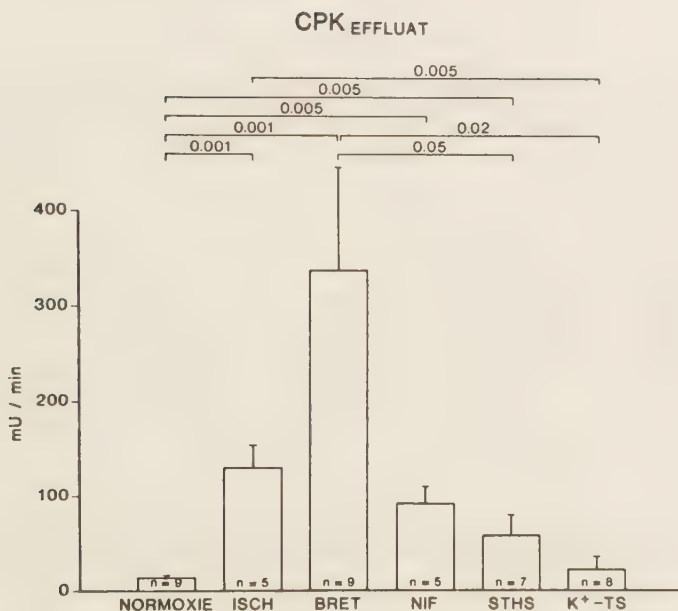


Abb. 12: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf die durchschnittliche Menge Creatinphosphatkinase im koronarvenösen Effluat in der postischämischen Reperfusionsphase. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

GESAMT-ADENINNUKLEOTID-GEHALT

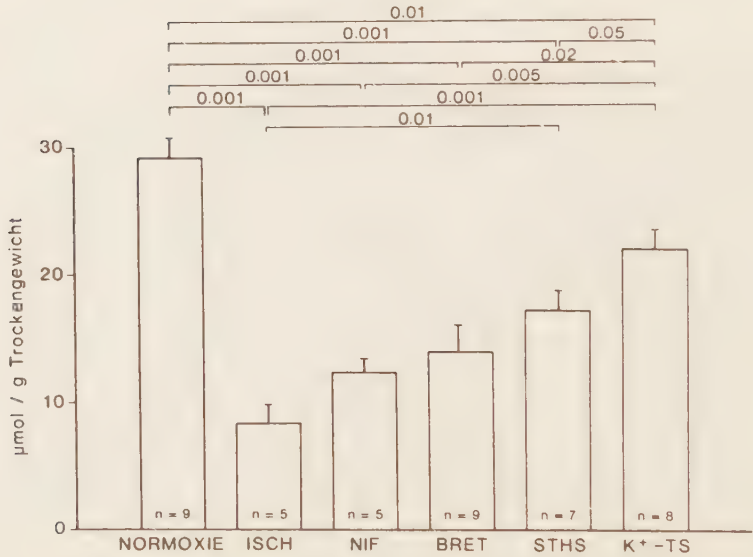


Abb. 13: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den PR-Wert des Gesamt-Adeninnukleotid-Gehaltes des Herzens. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

BRET und STHS $2p < 0.001$; K^+-TS $2p < 0.01$). K^+-TS liegt signifikant höher als STHS ($2p < 0.05$), als BRET ($2p < 0.02$), als NIF ($2p < 0.005$) und als ISCH ($2p < 0.001$). STHS liegt ebenfalls signifikant ($2p < 0.01$) höher als ISCH.

3.2.5. Energieladung im Gewebe

Die Energieladung betrug unter normoxischen Kontrollbedingungen 0.91 ± 0.01 (vgl. Abb. 14). Sie war bei der Kontrollischämie mit 0.49 ± 0.09 , bei BRET mit 0.68 ± 0.003 , bei NIF mit 0.73 ± 0.07 , bei STHS mit 0.76 ± 0.06 und bei K^+-TS mit 0.77 ± 0.05 jeweils signifikant niedriger (ISCH: $2p < 0.001$; BRET: $2p < 0.001$; NIF: $2p < 0.005$; STHS: $2p < 0.02$; K^+-TS : $2p < 0.02$) als der normoxische Kontrollwert. K^+-TS und STHS lagen außerdem signifikant ($2p < 0.02$ bzw. $2p < 0.05$) höher als die Kontrollischämie.

3.2.6. Creatinphosphat im Gewebe

Der Gehalt an Creatinphosphat im Herzgewebe wurde durch die Kontrollischämie gegenüber dem normoxischen Kontrollwert von 35.9 ± 5.5 $\mu\text{mol/g TG}$ auf 7.8 ± 3.3 $\mu\text{mol/g TG}$ signifikant ($2p < 0.005$) reduziert (vgl. Abb. 15). Die PR-Werte von BRET und NIF lagen mit 11.2 ± 2.4 $\mu\text{mol/g TG}$ bzw. mit 14.1 ± 4.6 $\mu\text{mol/g TG}$ ebenfalls signifikant ($2p < 0.001$ bzw. $2p < 0.025$) niedriger als die der Normoxie. Der Gehalt an Creatinin bei K^+-TS und STHS betrug 21.5 ± 3.8 $\mu\text{mol/g TG}$ bzw. 27.3 ± 7.1 $\mu\text{mol/g TG}$. Er war in beiden Fällen signifikant höher ($2p < 0.025$ bzw. $2p < 0.05$) als der Vergleichswert von BRET, jedoch nicht signifikant niedriger als der Vergleichswert der Normoxie.

ENERGIELADUNG

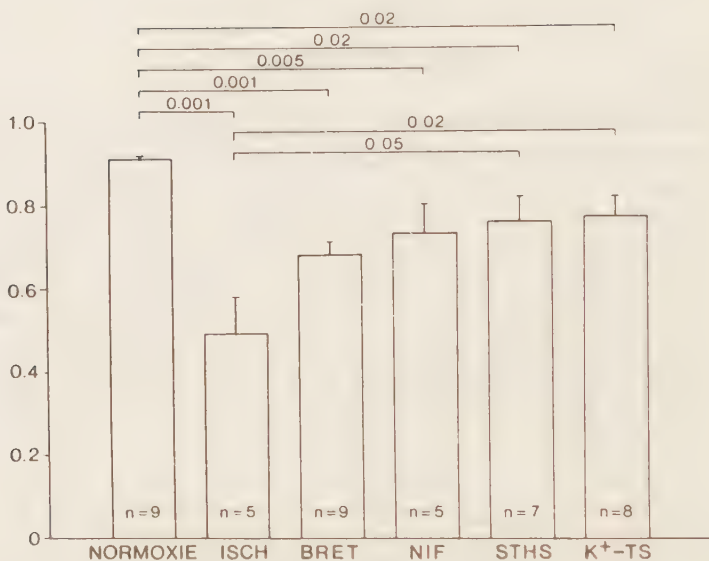


Abb. 14: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den PR-Wert der Energieladung des Herzens. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

CREATINPHOSPHAT

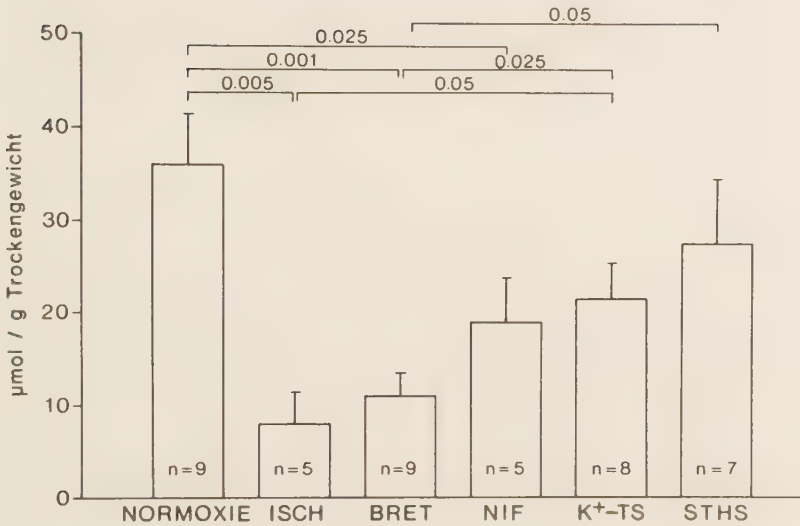


Abb. 15: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den PR-Wert des Gehaltes an Creatinphosphat des Herzens. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

Die Kontrollischämie führt zu einer signifikanten Erhöhung ($2p < 0.05$) des normoxischen Kontrollwertes von 0.18 ± 0.03 umol/g TG auf 0.44 ± 0.14 umol/g TG (vgl. Abb. 16). Die Serien mit den kardioplegischen Zusätzen liegen mit 0.28 ± 0.03 umol/g TG (STHS) mit 0.26 ± 0.06 umol/g TG (K^+ -TS), mit 0.23 ± 0.07 umol/g TG (NIF) und mit 0.22 ± 0.03 umol/g TG (BRET) deutlich niedriger (n.s.) als die Kontrollischämie. STHS liegt außerdem signifikant höher ($2p < 0.05$) als der normoxische Kontrollwert, während K^+ -TS, NIF und BRET sich von diesem nicht signifikant unterscheiden.

Der normoxische Kontrollwert von 2 ± 1 umol/g TG Laktat im Herzgewebe wird durch die Kontrollischämie auf 35 ± 13 umol/g TG signifikant ($2p < 0.005$) erhöht (vgl. Abb. 17). Die kardioplegischen Serien liegen mit 7 ± 2 umol/g TG (K^+ -TS), mit 5 ± 1 umol/g TG (STHS) und mit 4 ± 1 umol/g TG (BRET und NIF) nicht signifikant höher als die Normoxie. Sie sind jedoch von der Kontrollischämie signifikant (K^+ -TS: $2p < 0.025$; STHS: $2p < 0.02$; BRET: $2p < 0.01$; NIF: $2p < 0.05$) unterschieden.

Bewertet man bei den metabolischen Parametern die Rangfolge der PR-Werte aller Serien, inwieweit sie vom normoxischen Kontrollwert abweichen mit 1 - 5, so erhält man folgende Wertigkeitsskala (Tab. 9).

K^+ -TS und STHS haben eine niedrige, d.h. eine bessere

GLUKOSE-6-PHOSPHAT

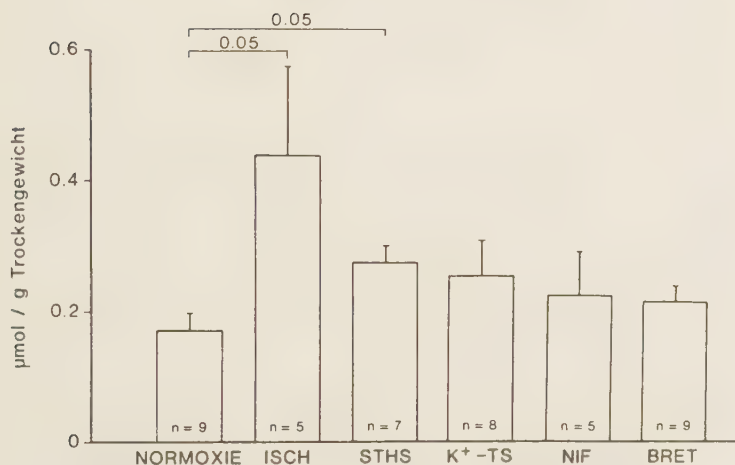


Abb. 16: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den PR-Wert des Gehaltes an Glukose-6-Phosphat des Herzens. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

LAKTAT-GEHALT

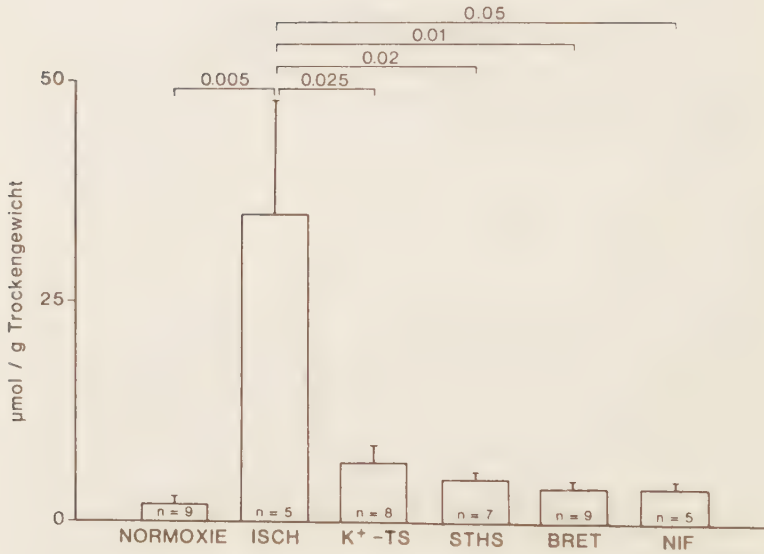


Abb. 17: Graphische Darstellung des Einflusses verschiedener kardioplegisch-wirksamer Lösungen auf den PR-Wert des Laktatgehaltes des Herzens. Dargestellt sind die Mittelwerte und der Standardfehler der Mittelwerte.

Rangfolge als NIF und BRET in fast allen metabolischen Parametern außer denen des Glukosestoffwechsels. Hier nehmen NIF und BRET den niedrigeren Rang ein. Die Kontrollischämie hat in allen Parametern außer CPK den schlechtesten Rang. Es ergibt sich für die Kontrollischämie eine Rangfolgensumme von 39, K⁺-TS 14, STHS 17, BRET 23 und NIF 22. Das gesamte Abschneiden in den metabolischen Parametern drückt sich durch folgende Reihenfolge aus: K⁺-TS < STHS < NIF < BRET << ISCH.

3.3. Gesamtvergleich aller Parameter

Die Rangfolgensumme aller Parameter repräsentiert den Grad der ischämischen Schädigung zum Endzeitpunkt der Reperfusion. Sie kann bei 12 Parametern und 5 Serien maximal 60 und minimal 12 betragen. Die Kontrollischämie hat eine Rangfolgensumme von 58, d.h. sie erreicht in beinahe allen Parametern den schlechtesten Rang. Dies ist Ausdruck der stärksten ischämischen Schädigung aller Vergleichsgruppen. BRET und NIF haben eine Rangfolgensumme von 37 bzw. 31. Der Grad der ischämischen Schädigung ausgedrückt durch die postischämischen Reperfusionparameter ist dabei mäßig. STHS und K⁺-TS bilden eine Gruppe mit geringer ischämischer Schädigung und einer Rangfolgensumme von 23 bzw. 19. Die Ischämietoleranz durch die untersuchten kardioplegischen Maßnahmen stellt sich damit wie folgt dar:
 ISCH << BRET < NIF < STHS < K⁺-TS.

	Wirkungs- grad	H ⁺ -Konzen- tration	CPK	TAN	E _O	CP	Glukose-6- phosphat	Laktat	Rangfolgen- summe
ISCH	5	5	4	5	5	5	5	5	39
K ⁺ -TS	1	2	1	1	1	2	3	3	14
STHS	2	3	2	2	1	1	3	3	17
BRET	4	1	5	3	4	4	1	1	23
NIF	3	3	3	4	3	3	2	1	22

Tab. 9: Vergleich der metabolischen Parameter.
Wertigkeitsskala für den PR-Wert der einzelnen Parameter.

Bei der Betrachtung der in der Literatur angegebenen Ergebnisse stellt man in den Untersuchungen verschiedener Autoren einen unterschiedlichen Grad der Schädigung des Herzens bei gleicher Ischämiedauer fest. Der Grad der Schädigung wird jedoch sehr stark durch den Modellansatz bestimmt, je nachdem, ob es sich um ein arbeitendes oder leerschlagendes Langendorff-Herz handelt, ob das Herz elektrisch gereizt wurde oder nicht, je nach Tierart und ob in Hypothermie oder Normothermie der Stillstand durchgeführt wurde.

Wir verwendeten ein modifiziertes Modell des Meerschweinchenherzens nach Langendorff (1895), das nur Druckerarbeit und keine Volumenarbeit leistet. Am ungeretzten Herzen wurde unter normothermen Bedingungen eine Ischämie von 90 min Dauer durchgeführt. Untersuchungen am Ratten-, Kaninchen- und Hundeherz (Wollenberger et al., 1968) führten unter vergleichbaren Bedingungen zu einer irreversiblen Schädigung der Herzen mit keiner wesentlich meßbaren Funktion in der Reperfusionphase. Die bei uns noch deutlich meßbare Funktion der Herzen nach der Kontrollischämie von 90 min Dauer spricht für eine hohe Ischämietoleranz des Meerschweinchenherzens. Eine Durchführung der Versuche unter Hypothermiebedingungen von 4°C orientiert sich zwar an der klinisch geübten Praxis, es mußte jedoch darauf verzichtet werden, da bei einer Absenkung der Temperatur um 10°C die mögliche Stillstandsdauer sich bereits auf 3 Stunden verlängert (Kübler 1964; Hähn 1966).

Einige Autoren bevorzugten daher das arbeitende Rattenherz. Während der Ischämie wird das Herz elektrisch gereizt und hypoxisch oder anoxisch perfundiert (DeJong

et al., 1982). Dadurch wird in kürzerer Zeit als in unserem modifizierten Langendorff-Herz eine starke Schädigung des Myokards erreicht. Ein Verzicht auf die Hypothermie bedeutet außerdem von vorneherein ein schlechteres Abschneiden der Serien mit Bretschneider-Lösung, deren Anwendungsoptimum bei $10-15^{\circ}\text{C}$ liegt (Bretschneider et al., 1981). Statt einem pH-Wert von 7.4 ergibt sich bei 37°C ein pH-Wert von 6.87 für die kardioplegische Lösung. Die ungünstigeren Ergebnisse unter normothermen Bedingungen beschreibt Jynge et al. (1978), während er in der Hypothermie den gleichen kardioprotektiven Effekt wie St. Thomas Hospital-Lösung findet (Jynge et al., 1977, 1978).

Die Induktion des ischämischen Stillstandes erfolgte in unserem Modell durch Unterbrechung der koronaren Perfusion. Dies führte zu einem kontrollierten Abfall der Temperatur im linken Ventrikel, so daß die Ischämie nicht exakt bei 37°C durchgeführt wurde. Durch den Einsatz einer Wärmekammer um das Präparat betrug der Temperaturabfälle unabhängig von der Ischämiedauer nur etwa $4-5^{\circ}\text{C}$. Zudem bietet eine globale Ischämie den Vorteil einer kontrollierten und gleichmäßigen Schädigung des gesamten Herzens, während es bei einer reduzierten Perfusion durch eine Umverteilung im Myokard zu einer ungleichmäßigen Schädigung verschiedener Myokardanteile kommen kann.

Das verwendete Modell des modifizierten Langendorff-Herzens führt ebenfalls zu einer geringeren Belastung als das arbeitende Modell (Bretschneider 1967) und es kommt zu einer langsameren Ausbildung der Schädigung und damit zu wesentlich längeren Stillstandzeiten.

Levine et al. (1979) beschreiben z.B. nach einem kaliuminduzierten ischämischen Stillstand über 90 Minuten bei 37°C am Kaninchenherzen eine Wiederkehr der Funktion von nur 54%, während wir für $\text{K}^{+}\text{-TS}$ $83 \pm 8\%$ Herarbeit erhielten. Als besonders günstig erwies sich die Vor-

schaltung einer druckkonstanten Perfusion von 15 min Dauer zu Beginn der Äquilibrierungszeit und zu Beginn der postischämischen Reperfusion. Dies zeigte sich an einem stark erhöhten Koronarfluß nach der ischämischen Belastung. Somit war eine optimale Erholung des Myokards in dieser Phase gewährleistet. Die anschließende 30-minütige volumenkonstante Perfusion des Herzens gewährleistete ein konstantes Angebot für alle Herzen und damit einen Vergleich der verstoffwechselten Substratmengen des Perfusionsmediums.

4.2. Herzstoffwechsel

Die Verkürzung der kontraktilen Elemente der Myokardzelle erfolgt nach Depolarisation der Membran unter Ausbildung eines Aktionspotentials. Dies führt zur Ausschüttung von Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, die eine Verschiebung der Aktin- und Myosinfilamente gegeneinander durch Anheften und Loslassen der Myosinköpfe am Aktinmolekül ermöglichen. Dabei wird Energie in Form von ATP benötigt, das durch die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien entsteht. Unter Anwesenheit von genügend Sauerstoff entstehen durch aerobe Glykolyse, Zitratzyklus und Atmungskette 36 Mol ATP pro Mol Glukose. Abbildung 18 gibt den Zusammenhang zwischen aeroben und anaeroben Stoffwechsel mit Energieanlieferung an das kontraktile System, sowie die Rückwirkungen der Stoffwechselvorgänge des Herzens auf den Tonus der glatten Muskulatur der terminalen Strombahn wieder (nach Forth et al., 1980).

Da bei Sauerstoffmangel nur noch anaerobe Vorgänge wie die anaerobe Glykolyse ablaufen, kommt es sehr schnell zu einem Energiedefizit, da bei der anaeroben Glykolyse nur 2 Mol ATP pro Mol Glukose entstehen. Der in

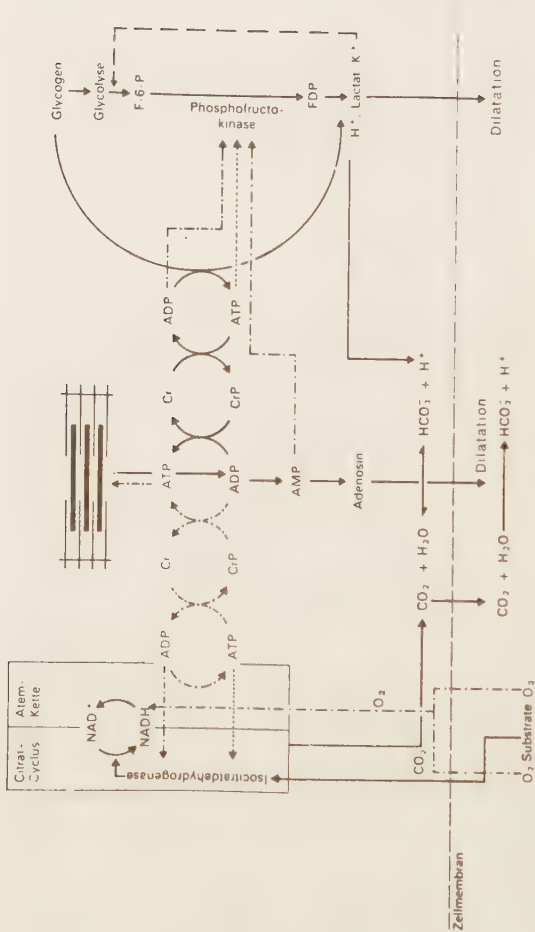


Abb. 18: Schematische Darstellung der aeroben und anaeroben Energiegewinnung in der Myokardzelle (nach Forth et al., 1980).

- · · · · → aerobe Reaktionen
- anaerobe Reaktionen
- → aerobe Hemmung von Reaktionen
- anaerobe Hemmung von Reaktionen

2.4.2.4.2. beschriebene Quotient aus ATP und seinen Abbauprodukten beschreibt damit den Energiestatus der Zelle. Ein weiterer Energie-verbrauchender Prozeß für die Funktion der Zelle ist die Fähigkeit der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe. Sie dient zur Aufrechterhaltung eines Ionen-gleichgewichtes an der Zellmembran und bestimmt durch das daraus resultierende Ruhemembranpotential die elek-trische Erregbarkeit der Zelle. Die Regulation der intrazellulären freien Ca^{2+} -Ionen ist ebenfalls ATP-abhängig, so daß die Kontraktilität durch ATP-Mangel beeinflußt werden kann (s. Kap. 4.3.).

4.3. Stillstandsprinzipien

4.3.1. Ischämischer Stillstand

Nach Unterbrechung der Perfusion ist die minimale Myo-kard- O_2 -Reserve nach wenigen Herzschlägen aufgebraucht. Die oxidative Phosphorylierung bricht zusammen (Kübler et al., 1970; Levitsky et al., 1975; Scheurer 1967; Wollenberger et al., 1968). Es tritt ein Rückstau an Pyruvat ein, der die Pyruvat-Laktat-Reaktion in Rich-tung Laktat verschiebt (Krasnow et al., 1962), so daß es zu einer intrazellulären Laktat-Anhäufung kommt. Gleichzeitig wird der Abbau von Glykogen eingeleitet. Die Phosphofruktokinase, die die Phosphorylierung von Fruktose-6-Phosphat zu Fruktose-1,6-diphosphat kataly-siert, wird durch Anhäufung von ADP und AMP aktiviert und beschleunigt damit noch die Glykolyse und den Lak-tatanstau. Aus der anaeroben Glykolyse werden jedoch nur 2 Mol ATP pro Mol Glukose freigesetzt, so daß der Energiebedarf der Zelle nicht ausreichend gedeckt wer-den kann. Der Laktatanstieg führt zu einer intrazellu-lären Azidose, die die Phosphofruktokinase hemmt, so daß auch die Energiegewinnung aus der anaeroben Glyko-

lyse sistiert. Es kommt zu einem Anstau von Glukose-6-Phosphat. Zwar wird aus Creatinphosphat während der ersten Minuten nach Anoxiebeginn ADP zu ATP resynthetisiert, sobald aber dieses Reservoir erschöpft ist, nimmt auch der ATP-Gehalt ab. Der ATP-Abfall limitiert damit die myokardiale Ischämietoleranz.

Neben dem kontraktile System kommen auch die aktiven energieabhängigen Prozesse an der Zellmembran zum Erliegen, die die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe unterhalten. Es resultiert eine Verschiebung der extra- und intrazellulären Ionen. Entsprechend deren Konzentrationsgefälle treten K^+ - und Mg^{2+} -Ionen aus und Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen gelangen in die Zelle. Gleichzeitig entwickelt sich ein intrazelluläres Ödem. Die zunehmende Azidose führt anfangs zur Verdrängung von Ca^{2+} -Ionen von Troponin, so daß der Troponin-Tropomyosin-Komplex seine kontraktionshemmende Wirkung beibehält und Acto-Myosin im relaxierten Zustand verbleibt. Die weitere Anhäufung von Ca^{2+} -Ionen in der Zelle führt zur Aktivierung der Ca^{2+} -abhängigen Myofibrillen-ATPase, so daß die Entspeicherung der ATP-Reserve beschleunigt wird. Die kontraktile Proteine Aktin und Myosin gehen mit Abnahme der ATP-Konzentration eine starke Bindung ein (Katz et al., 1972; Katz 1973), die als "stone-heart" Phänomen (Cooley et al., 1975; Katz et al., 1977; Hearse et al., 1977) einer ischämischen Kontraktur beschrieben wird (Ganote et al., 1982).

Nach Unterbrechung der Perfusion mit Sauerstoff-gesättigter Tyrodelösung entspricht die Phase der ungestörten Funktion der noch aeroben Energiebereitstellung aus der intramyokardialen Sauerstoffreserve. Das störungsfreie Intervall ist nach etwa 30 sec beendet, wenn der myokardiale O_2 -Druck unter 5 mm Hg fällt. Danach setzen die Vorgänge der anaeroben Utilisation der Energiereserven ein. Die Kontraktilität des Myokards nimmt

ab und die Schlagfrequenz verringert sich und wird unregelmäßig. Nach etwa 2 min sind nur noch einzelne unregelmäßige Kontraktionen des Myokards mit einer maximalen Amplitude von 1-2 mm Hg zu registrieren. Nach weiteren 5 min sind nur noch vereinzelte Summenaktionspotentiale des Sinusknotens zu registrieren, die jedoch nicht mehr mit einer Kontraktion beantwortet werden. Wird die kritische Grenze des ATP-Gehaltes des Myokards unterschritten, so kommt es zu irreversiblen Schäden, so daß auch bei theoretisch unendlich langer Reperfusionszeit keine einwandfreie Funktion des Herzens erreicht werden kann (Bretschneider 1964; Bretschneider et al., 1975; Isselhard et al., 1964; Spieckermann 1973).

4.3.2. Stillstand mit kardioplegischen Lösungen

Die Infusionskardioplegie mit einer kaliumreichen Tyrodelösung beruht auf einer starken Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration im Myokard, so daß sich das Verhältnis der extrazellulären zur intrazellulären K^+ -Konzentration ändert. Es kommt zu einer Depolarisation des Ruhemembranpotentials und des damit gekoppelten Schwellenpotentials durch Verminderung des Gradienten $K^+_{\text{innen}}/K^+_{\text{außen}}$. Die Erregbarkeit und die Leitungsgeschwindigkeit im Herzen sind reduziert, die Aktionspotentialdauer verkürzt, so daß es nach Lähmung der Automatie des Sinusknotens zu einem diastolischen Herzstillstand kommt.

Die Infusionskardioplegie mit St. Thomas-Hospital-Lösung und Bretschneider-Lösung beruht einerseits auf dem Prinzip der Erregbarkeitsverminderung durch erhöhte extrazelluläre K^+ -Ionenkonzentration. Gleichzeitig wird jedoch durch Senkung des extrazellulären Na^+ -Ionengehaltes auf intrazelluläre Konzentrationen die Ausbil-

dung des Spitzenpotentials verhindert, da dieses durch einen schnellen Na^+ -Ioneneinstrom in die Zelle ausgelöst wird. Gleichzeitig unterbleibt infolge des Calciumionenentzuges bei Perfusion mit calciumfreier Lösung (Bretschneider-Lösung) die intrazelluläre Aktivierung der Kontraktion. Die mit der kardioplegischen Lösung zugeführten Magnesium-Ionen hemmen einerseits die ATPasen (Kirsch 1970), außerdem verdrängen sie die extrazellulären Ca^{2+} -Ionen und behindern den Calciumioneneinstrom, der den Kontraktionsmechanismus einleitet (Chapman 1971). In Gegenwart hoher Magnesium-Ionenkonzentrationen kann auch eine völlige Erschlaffung der Myofibrillen nachgewiesen werden (Weber et al., 1969). Durch die so erzielte mechanische Inaktivierung des Myokards werden ATP-Reserven erhalten, die die praktische Wiederbelebenszeit bestimmen (Bretschneider 1964; Bretschneider et al., 1975), so daß die Ischämietoleranz erhöht wird.

Beigefügte Puffersubstanzen wie NaHCO_3 (St. Thomas-Hospital-Lösung) oder Histidin (Bretschneider-Lösung) können die während der anaeroben Glykolyse frei werden den H^+ -Ionen abfangen. Die in St. Thomas-Hospital-Lösung enthaltenen Ca^{2+} -Ionen wirken einem Austritt von Ca^{2+} -Ionen aus der Zelle zu Beginn der Reperusionsphase entgegen. Procain (St. Thomas-Hospital-Lösung) führt zu einer Stabilisierung der Membran und hat eine Hemmwirkung auf die endogenen Katecholamine des Herzens (Seybold-Epting 1981), die nach Ischämiebeginn freigesetzt werden.

Die von uns verwendeten kardioplegischen Lösungen STHS, BRET und K^+ -Tyrodelösung bewirkten nach ihrer Perfusion in die Koronargefäße einen diastolischen Stillstand innerhalb von etwa 1 min, bei dem weder eine mechanische Restfunktion noch eine elektrische Erregung zu registrieren war. Dadurch kam es zu einer langsameren Ausbildung des Energiedefizites als bei der Kontroll-

ischämie, da das kontraktile System den größten Anteil des myokardialen Energiebedarfes beansprucht. Das verlangsamte eintretende ATP-Defizit wird nicht durch eine gesteigerte Glykolyse ausgeglichen, sondern durch Senkung des zellulären Energiebedarfes auf Grund der Blockade des kontraktilen Systems wird der glykolytische Umsatz gesenkt (Kübler et al., 1970).

4.3.3. Stillstand mit Nifedipin

Nifedipin gehört zur Gruppe der Calcium-Antagonisten, einer Stoffgruppe, die auf den Calciumstoffwechsel der Zelle wirkt. Abbildung 19 zeigt die Calciumbewegung in der Herzmuskelzelle (nach Frimmer 1986).

Die Kontraktion der Aktin- und Myosinfilamente wird durch den Anstieg der Ca^{2+} -Ionenkonzentration auf 10^{-5} Mol im Zytosol getriggert. Während extrazellulär im relaxierten Zustand eine Konzentration von 10^{-3} Mol vorhanden ist, steht intrazellulär ein Speicher von freien Ca^{2+} -Ionen in einer Konzentration von 10^{-7} Mol zur Verfügung. Die Regulation dieser freien Ca^{2+} -Ionen ist daher von besonderer Bedeutung. Intrazellulär transportiert eine Pumpe des sarkoplasmatischen Retikulums Ca^{2+} -Ionen aus dem Speicher in das longitudinale sarkoplasmatische Retikulum. Ebenso können die Mitochondrien Ca^{2+} -Ionen aufnehmen. Das sarkoplasmatische Retikulum ist im Bereich der transversalen Tubuli mit der äußeren Zellmembran durch "Junctions" elektrisch gekoppelt. Eine im Sarkolemm befindliche Calciumpumpe kann Ca^{2+} aus der Zelle eliminieren. Weiterhin ist ein Austausch von 3 Na^+ gegen 1 Ca^{2+} möglich. Ein Einstrom von Ca^{2+} kann unspezifisch durch die Membran erfolgen. Man spricht von "leakage", ein Phänomen, das besonders nach Schädigung der Basalmembran des Sarkolemm unter

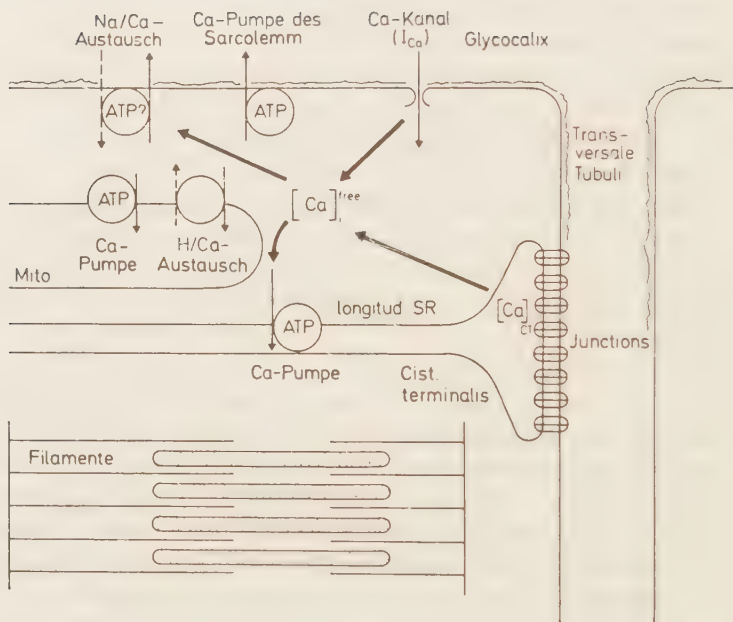


Abb. 19: Schematische Darstellung der Calciumbewegung in der Herzmuskelzelle (nach Frimner 1986).

ischämischer Belastung auftritt und zum Phänomen des "Calciumparadoxons" führt (Hearse et al., 1978). Ein weiterer Einstrom von Ca^{2+} aus dem Extrazellulärraum in die Zelle geschieht über spezifische Calciumkanäle. Man unterscheidet spannungsabhängige und rezeptorabhängige Kanäle, die in Abhängigkeit vom Phosphorylierungszustand zur Verfügung gestellt werden. Nachfolgende Zeichnung gibt schematisch den Bau eines solchen Kanals wieder (nach Frimmer 1986) (Abb. 20).

Nifedipin wird an ein Rezeptorsystem mit einem Molekulargewicht von ca. 20000 gebunden, ein Glykoprotein, daß mit dem Calciumkanal assoziiert ist (Frimmer 1986). Dabei blockiert Nifedipin den Rezeptor, so daß der Kanal geschlossen ist. Dadurch kommt es zur Hemmung des langsamen Ca^{2+} -Einstromes in die Zelle während der Plateauphase des Aktionspotentials (van Zwieten et al., 1983). So wird über die Verringerung der freien Ca^{2+} -Ionen in der Zelle und deren verlangsamter Ausstrom aus der Zelle und deren Einstrom ins Zytosol die Aktivierung der kontraktilen Proteine vermindert. Die negativ inotrope Wirkung des Nifedipins in den vorliegenden Untersuchungen benutzten Konzentration von 6×10^{-6} mol/l führte zu einer Abnahme der Kontraktionsamplitude um über 90% (vgl. Nookhwun 1980) innerhalb von 2 min nach Perfusionsbeginn der Nifedipinlösung. Durch die so fast vollständig durchgeführte elektromechanische Entkopplung des Herzens wird der ATP-Zerfall während des anschließenden Stillstandes verlangsamt.

4.4. Physiologische und metabolische Parameter

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen an Hand der Meßparameter der postischämischen Reper-

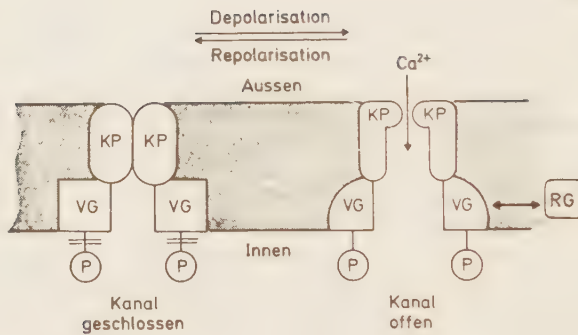


Abb. 20: Modell eines Calciumkanals (nach Frimmer 1986).

KP = Kanalprotein
VG = Voltage Gate
RG = rezeptorabhängiges Gate
P = Phosphat

fusionsphase eine unterschiedliche Wiederkehr der Ausgangsfunktion des Myokards, die ihre Korrelation in den Parametern des Gesamtstoffwechsels findet. Die Herzarbeit als ein Ausdruck der mechanischen Arbeit des Herzens gibt dabei die verschieden große Ischämietoleranz der Meerschweinchenherzen nach Perfusion verschiedener Zusätze wieder. Die Reihenfolge der Herzarbeit von K^+ -TS ($83 \pm 8\%$) > STHS ($81 \pm 13\%$) > NIF ($64 \pm 9\%$) > BRET ($42 \pm 11\%$) > ISCH ($25 \pm 9\%$) (vgl. Kap. 3.1.1.) findet sich mit geringen Abweichungen auch in den anderen Parametern wieder. Auffällig ist der verzögerte Anstieg der Herzarbeit bei NIF erst nach der 15. Minute der Reperfusion. Dies ist Ausdruck der negativ inotropen Wirkung und des langsamen Auswaschens von Nifedipin. Vergleichsuntersuchungen von Nookhwun (1980) führen bei einer Konzentration von 6×10^{-6} mol/l zu einer Reduktion der Herzarbeit um ca. 95%. Nifedipin hemmt dabei den Calciumeinstrom in die Zelle (Antoni 1966; Fleckenstein et al., 1967; Zimmermann et al., 1966) durch Blockade der potentialabhängigen Calciumkanäle. Dadurch wird der intrazelluläre Pool an freien Calciumionen vermindert und der Ausstrom aus der Zelle und Einstrom in das sarkoplasmatische Retikulum vermindert. Erst nachdem das Nifedipin nach der 15. Minute der Reperfusion aus der Zelle ausgewaschen ist, kommt es zu einer starken Zunahme der Herzarbeit. Gerade diese Reduktion in der Anfangsphase der Reperfusion ist jedoch von Vorteil, da in dieser Phase ein Teil des Stoffwechsels zur Regeneration der Energiereserven anstatt zu mechanischer Arbeit genutzt werden kann.

Der Anstieg des enddiastolischen Druckes (vgl. Kap. 3.1.2.) in unseren Untersuchungen resultiert zum Teil aus der sich während des Stillstandes ausgebildeten Verschiebung von Aktin und Myosin im Sinne einer Kontraktur (Katz et al., 1972; Katz 1973). Dies führt

bereits vor Reperfusionbeginn zu einer Erhöhung des EDP und tritt bei STHS, BRET und ISCH auf. Besonders auffallend ist die geringe Kontraktur des Myokards während des Stillstandes bei K^+ -TS und NIF, d.h. die Herzen dieser zwei Gruppen verfügen noch über Energiereserven aus dem verlangsamten ATP-Abbau während der Einleitung des Stillstandes. Ein weiterer Parameter der von uns als "Calciumparadoxon" bezeichnet wurde (vgl. Kap. 3.1.3.) beschreibt die übermäßige Zunahme der Herzarbeit durch verstärkten Calciumwiedereinstrom durch Calciumkanäle in die Zelle, vor allem nach calciumfreier Perfusion (Zimmermann et al., 1966, 1967). Durch Schädigung der Membran während des ischämischen Stillstandes kommt es ebenfalls zu einem verstärkten Ca^{2+} -Ioneneinstrom zu Beginn der Reperfusion über einen "leakage"-Mechanismus. Zusätzlich sind durch ATP-Mangel nach ischämischer Belastung die ATP-abhängigen Calcium-Pumpen in der Zellmembran gehemmt. Dies alles führt zu einer starken Erhöhung der intrazellulären freien Ca^{2+} -Ionen (Hearse et al., 1978b), was sich in unseren Untersuchungen in einer Zunahme der Kontraktilität äußert. Dieser Effekt ist jedoch nur kurzfristig und bereits in der 5. Minute der postischämischen Reperusionsphase rückläufig. Die Herzfrequenz dagegen wird nicht beeinflusst. Die gleiche Kontraktilitätssteigerung ist auch bei K^+ -TS und BRET zu sehen, da diese Lösungen eine niedrige Ca^{2+} -Ionenkonzentration von 1.8 mmol/l (Bretschneider-Lösung), bzw. keine Ca^{2+} -Ionen enthalten. Die membrandepolarisierende Wirkung der Kalumionen (Bargmann 1962) führt zu einer Verminderung der Schlagfrequenz, so daß dies in unseren Untersuchungen den Effekt des Calciumparadoxons der Herzarbeit bei K^+ -TS überlagert. STHS und NIF dagegen verhindern das Calciumparadoxon. Der Effekt ist bei NIF mit seiner Wirkung auf die Calciumkanäle am stärksten (Nayler 1983; van Zwieten et al., 1983).

Der Koronarfluß (vgl. Kap. 3.1.4.) bleibt bei der Kontrollischämie in der postischämischen Reperfusionsphase wesentlich unterhalb des normoxischen Ausgangswertes, da durch die massive Schädigung des Myokards nicht mehr alle Bezirke gleichmäßig perfundiert werden. In allen Gruppen kommt es durch Adenosin als Abbauprodukt der ATP-Spaltung sowie durch intrazellulär H^+ -Ionen aktivierte Bildung von Bradykinin zu einem vasodilatatorischen Effekt (Forth et al., 1980) so daß der Koronarfluß zu Beginn der Reperfusion über den normoxischen Ausgangswert ansteigt und diesen erst zum Ende der Reperfusionsphase wieder erreicht. Bei ISCH wird ein Teil der entstandenen Wasserstoffionen durch den Bicarbonatpuffer der nicht verstoffwechselten Tyrodelösung abgepuffert, so daß der dilatierende Effekt der Wasserstoffionen unterbleibt. Eine Korrelation zwischen Herzarbeit und Koronarfluß zum Ende der postischämischen Reperfusionsphase (vgl. Kap. 3.1.5.) zeigt sich nur bei K^+ -TS und BRET, da es bei diesen beiden Gruppen zu keiner Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration gegenüber dem normoxischen Ausgangswert vorliegt, die einen möglichen koronardilatatorischen Effekt bewirken könnte.

Die Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration in den sauren Bereich zu Beginn der postischämischen Reperfusionsphase (vgl. Kap. 3.2.2.) zeigt sich auch in der Zunahme des Koronarflusses zu diesem Zeitpunkt bei BRET, NIF und STHS. Bei K^+ -TS fällt die Koronarflußerhöhung sowie die Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration gering aus. Wenn während des Stillstandes als Produkt der anaeroben Glykolyse Laktat entsteht (Krasnow et al., 1962), bewirkt auch dies eine Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration im koronarvenösen Effluat zu Beginn der Reperfusion. Zu erwarten wäre bei der Kontrollischämie eine besonders starke Zunahme der

Wasserstoffionenkonzentration im koronarvenösen Effluat. Die bei ISCH beobachtete Verschiebung in den alkalischen Bereich, vor allem zum Ende der postischämischen Reperfusionsphase, beruht auf einer Verfälschung der Meßwerte des venösen Perfusates, da aufgrund der mangelnden Funktion des Myokards ein Teil der Perfusionslösung nicht mehr verstoffwechselt wird und unverändert die Koronarien passiert. Die Tyrodelösung hat aufgrund der Carbogensättigung einen höheren pH-Wert. Außerdem werden durch den Bicarbonatpuffer im Stoffwechsel entstandene Wasserstoffionen gefunden.

Der in Kap. 3.2.1. beschriebene Wirkungsgrad ergibt die gleiche Reihenfolge für seinen PR-Wert wie bei der Herzarbeit. NIF hat auch beim Wirkungsgrad einen verzögerten Anstieg. Da dieser Effekt aufgrund der negativ inotropen Wirkung des Nifedipins bis zur 15. Minute der postischämischen Reperfusionsphase anhält, kann ein Teil des Sauerstoffs zur Regeneration der ATP-Reserven anstatt zur Energielieferung für die Aufrechterhaltung der mechanischen Funktion genutzt werden, so daß der nach der 15. Minute der postischämischen Reperfusionsphase erfolgende steile Anstieg des Wirkungsgrades erklärbar ist.

Creatininphosphatkinase (vgl. Kap. 3.2.3.) ist ein Indikator des Zellunterganges in der Ischämie (Ganote et al., 1975, 1976). So sind auch in unseren Untersuchungen außer bei ISCH Werte im koronarvenösen Effluat meßbar, die mit dem Grad der ischämischen Schädigung und der daraus resultierenden Reduktion der Funktion in der postischämischen Reperfusionsphase korrelieren. Der Meßwert von ISCH ist mit 131 ± 24 mU/min gegenüber BRET mit 341 ± 107 mU/min zu niedrig, obwohl ISCH mit $25 \pm 9\%$ einen niedrigeren PR-Wert für die Herzarbeit als BRET mit $42 \pm 11\%$ aufweist. Dies ist bei ISCH durch ein "no-reflow-Phänomen" zu erklären, bei dem ein Teil der

enstandenen Creatininphosphatkinase nicht im koronarvenösen Effluat erscheint. Der bei BRET besonders hohe Wert im Vergleich zu den anderen kardioplegischen Maßnahmen ist durch die Normothermie bedingt (vgl. Kap. 4.1.).

Den Abbau der energiereichen Phosphate während der Ischämie sowie er von Jennings et al. (1981) und Reimer et al., (1981) beschrieben wird, erfassen die Parameter Summe der energiereichen Phosphate (vgl. Kap. 3.2.4.) und Energieladung (vgl. Kap. 3.2.5.). Es zeigt sich, daß auch in unseren Untersuchungen die funktionellen und metabolischen Parameter an den Energiezustand des Herzens gekoppelt sind (Bretschneider et al., 1975).

Da Creatinphosphat zur Synthese von ATP aus ADP und AMP zur Verfügung steht (Kübler 1967; Scheurer 1967; Wollenberger et al., 1968), gleichen die Ergebnisse des Gehaltes an Creatinphosphat (vgl. Kap. 3.2.6.) denen der Adenosinnucleotide und der Energieladung. Die Glukose-6-Phosphat- (vgl. Kap. 3.2.7.) und die Laktat-Werte (vgl. Kap. 3.2.8.) spiegeln die Störung des anaeroben Glukoseabbaues zur Energiegewinnung wieder. Es läuft vermehrt eine anaerobe Glykolyse ab, deren Endprodukt Laktat ist. Bei Sistieren der Umwandlung des Glukose-6-Phosphaates in Fruktose-1,6-biphosphat durch den Anstau von Laktat kommt es zu einer Zunahme des Glukose-6-Phosphates. So zeigte sich auch in unseren Untersuchungen, daß NIF und BRET mit dem niedrigsten Gehalt an Laktat und einer Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration zum alkalischen (NIF) bzw. keiner Verschiebung der Konzentration gegenüber dem Ausgangswert den niedrigsten Gehalt an Glukose-6-Phosphat von allen kardioplegischen Maßnahmen haben. K^+ -TS und STHS liegen ungeachtet ihrer guten mechanischen Funktion des Myokards mit dem Glukose-6-Phosphat- und dem Laktatgehalt im Myokard höher als NIF und BRET. Die korreliert jedoch mit der Verschiebung der Wasserstoff-

ionenkonzentration ins saure zum Endzeitpunkt der post-ischämischen Reperfusionsphase. Die Kontrollischämie bei einem hohen Gehalt an Gewebelaktat auch einen hohen Gehalt an Glukose-6-Phosphat. Es wäre jedoch auch eine Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration im Effluat zu erwarten. Diese wird jedoch aus den bereits erwähnten Gründen einer Meßwertverfälschung durch nicht verstoffwechselte Tyrodelösung nicht sichtbar.

Im Gesamtvergleich ergibt sich aus allen Parametern folgende Reihenfolge der Ischämietoleranz des Meerschweinchenherzens:

ISCH << BRET < NIF < STHS < K⁺-TS

Die schlechten Ergebnisse für BRET in unseren Untersuchungen stehen im Widerspruch zu anderen Autoren (Isselhard et al., 1979; Jynge et al., 1977; Preusse et al., 1979). Wir erklären dies einerseits mit dem Verzicht auf Hypothermie (vgl. Kap. 4.1.) bei der Durchführung unserer Untersuchungen, als auch auf den niedrigen Gehalt von nur 9 mmol/l Kaliumionen und 9 mmol/l Magnesiumionen in der Bretschneiderlösung, während St. Thomas-Hospital-Lösung 15 mmol/l Kaliumionen und 16 mmol/l Magnesiumionen enthält. Wir konnten in Vorversuchen feststellen, daß für den Stillstand des Meerschweinchenherzens in unserem Modell durch Depolarisation der Membran eine Tyrodelösung von mindestens 25 mmol/l K⁺ nötig ist. Deshalb wurde der Kaliumgehalt unserer kardioplegischen Lösung mit 30 mmol/l gewählt. Für eine besonders große Abhängigkeit des Meerschweinchenherzens von Kaliumionen mehr als die anderer Spezies sprechen auch die gegenüber den anderen kardioplegischen Lösungen besseren Reperfusionsergebnisse der kaliumreichen Tyrodelösung. Dies steht im Widerspruch zu den Autoren Bretschneider et al. (1975), Harlan et al. (1977), Hearse et al. (1972, 1975b, 1976, 1978a),

Kay et al. (1978), Tucker et al. (1979) und Tyers et al. (1975), die aus dem klassischen Kaliumstillstand nach Ringer (1884) die kardioplegischen Lösungen entwickelt haben. Diese Untersuchungen sind jedoch im wesentlichen am Ratten- und Hundeherz entwickelt worden. Das Meerschweinchen unterscheidet sich auch bezüglich der koronaren Versorgung des Herzmuskels von anderen Spezies, wie Rösen et al. (1984) berichten konnten.

In weiteren Untersuchungen wäre nun zu prüfen, ob am Meerschweinchenherz eine Addition des kardioprotektiven Effektes von Calcium und Nifedipin zu beobachten ist, so wie es bereits Clark et al. (1979, 1981a) und Just et al. (1983) für das Kaninchen- und Hundeherz beschrieben haben.

Nifedipin wirkt in seiner hohen Konzentration deutlich kardioplegisch (Magee et al., 1979) und hat einen ähnlichen kardioprotektiven Effekt, wie er von anderen Autoren für andere Calciumantagonisten beschrieben wird (Yamamoto et al., 1983; Shida et al., 1981; Nayler 1980; Nayler et al., 1981, Robb-Nicholson et al., 1978).

Aufgrund der eigenen Ergebnisse wäre eine Infusionskardioplegie mit kaliumreicher Tyrodelösung unter Zusatz von Nifedipin in einer kardioplegischen Konzentration von 6×10^{-6} mol/l eine günstige Kombination, bei der sich der maximale Effekt der kaliumreichen Tyrodelösung bezüglich der Parameter Herzarbeit, Wirkungsgrad und den Abbau der Adenosinnukleotide mit der Wirkung des Nifedipins bezüglich der Parameter Calciumparadoxon und Glukosestoffwechsel kombinieren ließe. Wenn sich dazu noch der Effekt einer Hypothermie addiert (Hearse et al., 1975a), so verlängert sich der mögliche Zeitraum eines Stillstandes so weit, daß auch lang andauernde komplizierte Operationen möglich sind.

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, inwieweit die Ischämietoleranz des Meerschweinchens durch pharmakologische Maßnahmen beeinflussbar ist.

Isolierte, spontan schlagende Meerschweinchenherzen wurden nach der Methode von Langendorff druckkonstant (47 mm Hg) und volumenkonstant (10 ml/min) prä- und postischämisch mit Tyrodelösung (37°C) perfundiert. Die Ischämie wurde in Normothermie über 90 min (n=5) durchgeführt. Die pharmakologische Beeinflussbarkeit der Ischämietoleranz durch Tyrodelösung mit 30 mmol/l K⁺ (K⁺-TS, n=8), durch Tyrodelösung mit 6 µmol/l Nifedipin (NIF, n=5), durch Lösung zur Infusionskardioplegie nach Bretschneider (BRET, n=9) und durch St. Thomas-Hospital-Solution (STHS, n=7) wurde an Hand der postischämischen Reperfusionsparameter geprüft. Außerdem wurden normoxische Kontrollwerte ermittelt (n=9).

Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Der postischämische Verlauf der Herzarbeit und des myokardialen Wirkungsgrades ist für K⁺-TS und STHS am günstigsten. Der PR-Wert beträgt 83±8% Herzarbeit bei 90±9% Wirkungsgrad (K⁺-TS) bzw. 81±3% Herzarbeit bei 88±12% (STHS) Wirkungsgrad. Die kardioprotektive Wirkung ist bei NIF mit 64±9% Herzarbeit bei 77±2% Wirkungsgrad günstig zu beurteilen. BRET weist mit 42±11% Herzarbeit bei 58±10% Wirkungsgrad keinen wesentlichen Unterschied zur Kontrollischämie mit 25±9% Herzarbeit bei 57±17% Wirkungsgrad auf. Alle kardioplegischen Maßnahmen reduzieren im Vergleich zur Kontrollischämie das Calciumparadoxon von 2.36±0.63. Dabei besitzt Nifedipin mit 0.38±0.23 den stärksten Hemmeffekt. Die Menge der Kreatinphosphatkinase zeigt deutliche Unterschiede:

BRET 341±107 mU/min > ISCH 131±24 mU/min > NIF 93±27
mU/min > STHS 59±22 mU/min > K⁺-TS 23±14 mV/min.

Beim Gesamtgehalt der Nucleotide ergibt sich die Reihenfolge:

ISCH 8.5±1.7 umol/g TG < NIF 12.7±1.4 umol/g TG < BRET 14.2±2.3 umol/g TG < STHS 17.3±1.8 umol/g TG < K⁺-TS 22.4±1.6 umol/g TG < Normoxie 29.4±1.7 umol/g TG.

Der Gehalt an Laktat und Glukose-6-Phosphat wird gegenüber der Kontrollischämie mit 35±13 umol/g TG Laktat und 0.44±0.14 umol/g TG Glukose-6-Phosphat durch die kardioplegischen Maßnahmen auf einen Wert reduziert, der nur wenig über dem normoxischen Kontrollwert von 2±1 umol/g TG Laktat und 0.18±0.03 umol/g TG Glukose-6-Phosphat liegt.

Die Ischämietoleranz des nicht-arbeitenden Meerschweinchenherzens wird bei einer 90-minütigen Ischämie in Normothermie durch die untersuchten Maßnahmen in folgender Reihenfolge erhöht:

ISCH << BRET < NIF < STHS < K⁺-TS

Das bedeutet, beim Meerschweinchenherzen ist der kardioprotektive Effekt der verschiedenen speziellen kardioplegischen Mixturen gegenüber dem einfachen Kaliumstillstand nicht erhöht.

Die Kardioplegie mit einer calciumhaltigen Lösung ist günstiger zu bewerten als die mit einer calciumfreien Lösung. Die Kardioplegie mit einem Calciumantagonisten liegt zwischen diesen beiden. Das Meerschweinchenherz unterscheidet sich auf Grund seiner Ischämietoleranz und seiner Kaliumabhängigkeit von anderen Spezies.

Comparison of different cardioplegic methods by means of biochemical and functional analyses during post-ischemic recovery.

In the present study it should be investigated, how far the tolerance of guinea pig hearts against ischemia is influenced by pharmacological interventions.

According to the Langendorff technique the isolated and spontaneously beating hearts were perfused with Tyrode solution (37°C) during the preischemic and postischemic period maintaining constant pressure (47 mm Hg) respectively constant volume (10 ml/min). The ischemia was carried out under normothermic conditions during a period of 90 minutes ($n=5$). By observing the parameters during reperfusion time pharmacological influence of either 30 mmol/l potassium (K^{+} -TS, $n=8$) or 6 $\mu\text{mol/l}$ Nifedipine (NIF, $n=5$) or Bretschneider's cardioplegic solution (BRET, $n=9$) or St. Thomas-Hospital-Solution (STHS, $n=7$) on hearts' tolerance against ischemia was evaluated. For comparison further experiments we carried out under normoxic conditions.

Summary of the main results:

K^{+} -TS and STHS had the most favorable influence on heart's efficiency during the postischemic period.

The PR-value was $83 \pm 8\%$ heart work at an efficiency of $90 \pm 9\%$ (K^{+} -TS) or $81 \pm 3\%$ heart work at an efficiency of $88 \pm 12\%$ respectively (STHS).

The cardioprotective effect of NIF characterized by $64 \pm 9\%$ heart work and $77 \pm 2\%$ efficiency seems to be beneficial. In contrast the effects of BRET ($42 \pm 11\%$ heart work, $58 \pm 10\%$ efficiency) did not differ from the ischemic control values ($25 \pm 9\%$ heart work, $57 \pm 17\%$ efficiency). In comparison to the control ischemia

(2.36 ± 0.63 calcium paradox) all forms of cardioplegia reduce the calcium paradox.

NIF shows the greatest inhibiting effect. The quantity of creatininphosphatkinase shows remarkable difference: BRET 341 ± 107 mU/min > ISCH 131 ± 24 mU/min > NIF 93 ± 2 mU/min > STHS 59 ± 22 mU/min > K^+ -TS 23 ± 14 mU/min.

Concerning the total content of adenosin nucleotide the following sequence was observed: ISCH 8.5 ± 1.7 μ mol/g dw < NIF 12.7 ± 1.4 μ mol/g dw < BRET 14.2 ± 2.3 μ mol/g dw < STHS 17.3 ± 1.8 μ mol/g dw < K^+ -TS 22.4 ± 1.6 μ mol/g dw < NORMOXIE 29.4 ± 4.1 μ mol/g dw.

The content of lactate and glucose-6-phosphate in ischemic hearts under control conditions (35 ± 13 μ mol/g dw and 0.44 ± 0.14 μ mol/g dw) is reduced by cardioplegia to a degree slightly above the normoxic control value (2 ± 1 μ mol/g dw lactate and 0.18 ± 0.03 μ mol/g dw glucose-6-phosphate).

The tolerance of the non-working guinea pig heart against ischemia under normothermic conditions is increased by cardioplegia in the following sequence: ISCH << BRET < STHS < K^+ -TS.

Thus, it is concluded, that in the model used the cardioprotective effect of various specialized cardioplegic mixtures is not enhanced as compared to the simple potassium arrest.

Cardioplegic solutions containing calcium ions are more beneficial than calcium free solutions. Cardioplegic solutions containing a calcium antagonist are more beneficial than calcium free solutions but less than calcium containing solutions, as far as the cardioprotective effect is concerned. Thus, the isolated guinea pig heart contrasts to other models with respect to its tolerance against ischemia and the role of potassium.

Antoni, H.: Elektrophysiologie peripherer vegetativer Regulationen am Beispiel des Herzmuskels. In: Büchner, Leiterer, Roulet (Hrsg.): Handb. Allgem. Pathologie. Bd.VIII/2. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1966

Bargmann, W., Dörr, W.: (Hrsg.): Das Herz des Menschen. Stuttgart: Thieme 1962

Bergemeyer, H.V.(Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse. 2 Bände. 3. Auflage. Weinheim: Verlag Chemie 1974

Berne, R.M., Rubio, R.: Adenine Nucleotide Metabolism in the Heart. Circ. Res. 34 u. 35, 109-120, 1974

Bretschneider, H.J.: Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. Verh. Dtsch. Ges. Kreisf.-Forsch. 30, 11-32, 1964

Bretschneider, H.J.: Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels. Regensburger ärztl. Fortbildung, XV, 1, 1-27, 1967

Bretschneider, H.J., Hübner, G., Knoll, D., Lohr, B., Nordbeck, H., Spieckermann, P.G.: Myocardial resistance and tolerance to ischemia: Physiological and biochemical basis. J. Cardiovasc. Res. 16, 241-260, 1975

Chapman, R.A.: Experimental alteration of the relationship between external calcium concentration and the contractile force generated by auricular trabeculae isolated from the hearth of the grof rana pipiens. J. Physiol. 218, 147-161, 1971

Clark, R.E., Christlieb, I.Y., Henry, P.D., Fischer, A.E., Nora, J.D., Williamson, J.R., Sobel, B.E.: Nifedipine: A Myocardial Protective Agent. Amer. J. Cardiol. 44, 825-831, 1979

Clark, R.E., Christlieb, I.Y., Spratt, J.A., Henry, P.D., Fischer, A.E., Williamson, J.R., Sobel, B.E.: Myocardial Preservation with Nifedipine: A Comparative Study at Normothermia. Ann. Thorac. Surg. 31(1), 3-20, 1981a

Clark, E., Christlieb, I.Y., Ferguson, T.B., Weldon, C.S., Marbarger, J.P., Biello, D.R., Roberts, R., Ludbrook, P.A., Sobel, B.E.: The first American clinical trial of nifedipine in cardioplegia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 82, 848-859, 1981b

Cooley, D.A., Reul, G.J., Wukasch, D.C.: Ischemic Contracture of the Heart: "Stone Heart". Amer. J. Cardiol. 29, 575-577, 1972

Cooley, D.A., Reul, G.J., Wukasch, D.C.: Ischemic Myocardial Contracture ("Stone Heart"). A Complication of Cardiac Surgery. Israel J. Med. 11, 203-210, 1975

Coraboeuf, E., Vassort, G.: Effects of some inhibitors of ionic permeabilities on ventricular action potential and contraction of rat and guinea pig hearts. J. Electrocardiol. 1, 19-30, 1968

DeJong, J.W., Harmsen, E., DeTombe, P.P., Keuzer, E.: Nifedipine Reduces Adenine Nucleotide Breakdown In Ischemic Rat Heart. Europ. J. Pharmacol. 81, 89-96, 1982

Ebert, P.A., Greenfield, L.J., Austen, W.G., Morrow, A.G.: Experimental Comparison of Methods for Protecting the Heart During Aortic Occlusion. Ann. of Surg. 155, 25-32, 1962

Fleckenstein, A., Kammermeier, H., Döring, H.J., Freund, H.J.: Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myokard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. Zschr. Kreislauf-Forsch. 56, 839-58, 1967

Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.: (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 3., überarbeitete Auflage. Mannheim-Wien-Zürich: Bibliographisches Institut 1980

Frimmer, M.: Pharmakologie und Toxikologie. Ein Lehrbuch für Veterinärmediziner und Naturwissenschaftler. Stuttgart-New York: Schattauer 1986

Ganote, C.E., Seabra-Gomes, R., Nayler, W.G., Jennings, R.B.: Irreversible Myocardial Injury in Anoxic Perfused Rat Hearts. Amer. J. Pathol. 80, 419-450, 1975

Ganote, C.E., Worstell, J., Kaltenbach, J.P.: Oxygen-Induced Enzyme Release After Irreversible Myocardial Injury. Amer. J. Pathol. 84, 327-350, 1976

Ganote, C.E., Angelo, J., Safavi, S., Kaltenbach, J.P.: Protection from Irreversible Hypoxic Injury by Potassium Cardioplegia and Hypothermia: Effects on Contracture, Morphology and O₂-Enzyme Release. J. Mol. Cell. Cardiol. 14, 587-599, 1982

Gay, W.A., Ebert, P.A.: Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. Surgery 74(2), 284-290, 1973

Gibbons, J.H.: Application of mechanical and lung apparatus to cardiac surgery. Minnesota Med. 37, 171-180, 1954

Gleichmann, U., Lübbers, D.W.: Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. Pflügers Arch. für die ges. Physiologie der Menschen und Tiere. 271, 431-455, 1960

Hähn, N.: Zerfall energiereicher Phosphate und Milchsäurebildung im normo- und hypothermen ischämischen Hundemyokard bei dem sogenannten ischämischen Herzstillstand und der Kardioplegie durch extrazellulären Natrium- und Calciumentzug und Procaingabe. Inauguraldissertation Köln 1966

Harlan, B.J., Ross, D., MacManus, Q., Knight, R., Luber, J., Starr, A.: Cardioplegic Solutions for Myocardial Preservation. Analysis of Hypothermic Arrest, Potassium Arrest, and Procaine Arrest. Circulation 58, 114-118, 1978

Hearse, D.J.: Cold Chemical Cardioplegia - Possibilities and Problems. In: Isselhard, W. (Ed.): Myocardial Protection for Cardiovascular Surgery. S. 27-51. München: Pharmazeutische Verlagsgesellschaft 1981

Hearse, D.J., Chain, E.B.: The Role of Glucose in the Survival and 'Recovery' of the Anoxic Isolated Perfused Rat Heart. Biochem. J. 128, 1125-1133, 1972

Hearse, D.J., Stewart, D.A., Chain, E.B.: Recovery from Cardiac Bypass and Elective Cardiac Arrest. The Metabolic Consequences of Various Cardioplegic Procedures in the Isolated Rat Heart. Circ. Res. 35, 448-456, 1974

Hearse, D.J., Stewart, D.A., Braimbridge, M.V.: Hypothermic Arrest and Potassium Arrest. Metabolic and Myocardial Protection During Elective Cardiac Arrest. Circ. Res. 36, 481-489, 1975a

Hearse, D.J., Stewart, D.A.: Ischemic Damage and Metabolism During Elective Cardiac Arrest. Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism 10, 277-289, 1975b

Hearse, D.J., Stewart, D.A., Braimbridge, M.V.: Cellular Protection during Myocardial Ischemia. The Development and Characterization of a Procedure for the Induction of Reversible Ischemic Arrest. Circulation 54, 193-202, 1976

Hearse, D.J., Garlick, P.B., Humphrey, S.M.: Ischemic Contracture of the Myocardium: Mechanisms and Prevention. Amer. J. Cardiol. 39, 986-993, 1977

Hearse, D.J., Stewart, D.A., Braimbridge, M.V.: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. The importance of magnesium in cardioplegic infusates. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 75(6), 877-885, 1978

Hearse, D.J., Humphrey, S.M., Bullock, G.R.: The Oxygen and the Calcium Paradox: Two Facets of the Same Problem? J. Mol. Cell. Cardiol. 10, 641-668, 1978

Henry, P.D., Shuchleib, R., Clark, R.E., Perez, J.E.: Effect of Nifedipine on Myocardial Ischemia: Analysis of Collateral Flow, Pulsatile Heat and Regional Muscle Shortening. *Amer. J. Cardiol.* 44, 817-824, 1979

Hewitt, R.L., Lolley, D.M., Adrouny, G.A., Drapanas, T.: Protective effect of glycogen and glucose on the anoxic arrested heart. *Surgery* 75, 1-10(1), 1974

Isselhard, W., Pohl, W., Berghoff, W.J.W., Schmerbauch, O., Schüler, H.W.: Versuche zur Verbesserung der Energiebereitstellung im künstlich stillgelegten Herzen und in der Erholung bei Reperfusion. *Verh. Dtsch. Ges. für Kreislauf-Forsch.* 30, 216-221, 1964

Isselhard, W., Schorn, B., Ückermann, U., Hügel, W.: Myokardialer Stoffwechselstatus bei verschiedenen Verfahren zur Einleitung eines reversiblen Herzstillstandes. *Chirurgisches Forum für experimentelle und klinische Forschung. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie* 29-32, 1979

Jennings, R.B., Reimer, K.A., Hill, M.L., Mayer, S.E.: Total Ischemia in Dog Hearts, in Vitro. 1. Comparison of High Energy Phosphate Production, Utilization, and Depletion, and of Adenine Nucleotide Catabolism in Total Ischemia in Vitro vs. Severe Ischemia in Vivo. *Circ. Res.* 49, 892-900, 1981

Just, H., Tschirkov, A.: Animal-Experimental and Clinical Studies on Myocardial Protection with Calcium Antagonists in Open Heart Surgery. In: Fleckenstein, A. (Ed.): *New Calcium Antagonists, Recent Developments and Prospects*. S. 151-164. Stuttgart-New York: Fischer 1983

Jynge, P., Hearse, D.J., Braimbridge, M.A.: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. A possible hazard with calcium-free cardioplegic infusates. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73, 848-855, 1977

Jynge, P., Hearse, D.J., de Leiris, J., Feuvray, D., Braimbridge, M.A.: Protection of the ischemic myocardium. Ultrastructural, enzymatic, and functional assessment of the efficacy of various cardioplegic infusates. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76, 2-15, 1978

Katz, A.M.: Effects of Ischemia on the Contractile Processes of Heart Muscle. Amer. J. Cardiol. 32, 456-460, 1973

Katz, A.M., Tada, M.: The "Stone Heart": A Challenge to the Biochemist. Amer. J. Cardiol. 29, 578-580, 1972

Katz, A.M., Tada, M.: The "Stone Heart" and Other Challenges to the Biochemist. Amer. J. Cardiol. 39, 1073-1077, 1977

May, H.R., Levine, F.H., Fallon, J.T., Grötte, G.J., Butchart, E.G., Rao, S., McEnany, M.T., Austen, W.G., Buckley, M.J.: Effect of cross-clamp time, temperature, and cardioplegic agents on myocardial function after induced arrest. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76, 590-603, 1978

Kinoshita, M., Takayama, Y., Kato, S., Mashiro, I., Mitsunami, K., Motomura, M., Kawakita, S., Mori, A., Sono, J., Okada, Y., Miyazaki, M., Okunishi, H., Toda, N.: Protection Of Coronary Reperfusion Injury By A Calcium Antagonist. Jap. Circ. J. 44, 461-466, 1980

Kirkling, J.W., Conti, V.R., Blackstone, E.H.: Preservation of myocardial damage during cardiac operations. New England J. Med. 301, 135-141, 1979

Kirsch, U.: Untersuchungen zum Eintritt der Totenstarre an ischämischen Meerschweinchenherzen in Normothermie. Der Einfluß von Procain, Kalium und Magnesium. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 8, 1071-1074, 1970

Kirsch, U., Rodewald, G., Kalmar, P.: Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 63, 121 (1972)

Klaus, W., Güttler, K.: Influence of Carbocromen on Some Metabolic Parameters of Isolated Working Guinea Pig Hearts. Adv. Myocardiol. 3, 571-575, 1982

Knoll, D., Bretschneider, H.J., Brunner, L., Hellberg, K., Kalbow, K., Kirchhoff, P.G., Kohl, F.V., Koncz, J., Nordbeck, H., Sakai, K., Stapenhorst, K., Spieckermann, P.G.: Die intramyokardiale und epikardiale pH-Messung, ein auch in der Klinik intraoperativ erfaßbarer Parameter für die Wiederbelebbbarkeit des künstlich stillgestellten Herzens. Thoraxchirurgie 21, 310-313, 1973

Krasnow, N., Neill, W.A., Messer, J.V., Gorlin, R.: Myocardial Lactate And Pyruvate Metabolism. J. Clin. Invest. 41, 2075-2085, 1962

Kübler, W.: Nutzbare Ischämiedauer des Herzens in Abhängigkeit von der energetischen Ausgangslage des Myokards, der Kardioplegieform und der Temperatur. Langenbecks Archiv Klin. Chir. 319, 648-660, 1967

Kübler, W., Spieckermann, P.G.: Regulation of Glycolysis in the Ischemic and the Anoxic Myocardium. J. Mol. Cell. Cardiol. 1, 351-377, 1970

Langendorff, O.: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Pflügers Arch. der ges. Physiologie der Menschen und Tiere. 61, 291-332, 1895

Levine, F.H., Kay, H.R., Fallon, J.T., LaPaia, P.J., Grotte, G.J., Takamoto, S., Austen, W.G., Buckley, M.J.: Myocardial Function After Induced Arrest: Effect of Time, Temperature, Cardioplegia and Other Metabolic Interventions. In: Isselhard, W. (Ed.): Myocardial Protection for Cardiovascular Surgery. S. 209-229. München: Pharmazeutische Verlagsgesellschaft mbH 1981

Levitsky, S., Feinberg, H.: Biochemical Changes of Ischemia. Ann. Thorac. Surg. 20, 21-29, 1975

Magee, P.G., Flaherty, J.T., Bixler, T.J., Glower, D., Gardner, T.J., Bulkley, B.H., Gott, V.L.: Comparison of Myocardial Protection with Nifedipine and Potassium. Circulation 60, 151-157, 1979

Melrose, D.G., Dreyer, B., Bentall, H.H., Baker, J.B.E.: Elective cardiac arrest. Lancet 2, 21-22, 1955

Merchant, F.J., Feinberg, H., Levitsky, S.: Sequential Analysis of Altered Myocardial Metabolism and Contractility Induced by Normothermic Arrest and Reperfusion. J. Surg. Res. 16, 153-161, 1974

Nayler, W.G.: The pharmacological protection of the ischaemic heart: the use of calcium and beta-adrenoceptor antagonists. Europ. Heart J. 1, Supp. B, 5-13, 1980

Nayler, W.G.: Calcium and cell death. Europ. Heart J. 4, Supp. C, 33-41, 1983

Nayler, W.G., Grinwald, P.: Calcium entry blockers and myocardial function. Fed. Proc. 40, 2855-2861, 1981

Neely, J.R., Rovetto, M.J., Whitmer, J.T., Morgan, H.E.: Effects of ischemia on function and metabolism of the isolated working rat heart. Amer. J. Physiol. 225, 651-658, 1973

Nookhwun, Ch.: Vergleichende Wirkungsanalyse koronarwirksamer Substanzen am isolierten Herzen. Inauguraldissertation Bonn 1980

Preusse, C.J., Bretschneider, H.J., Gebhard, M.M.: Comparison of Cardioplegic Methods of Kirklin, Bretschneider, and St. Thomas Hospital by Means of Biochemical and Functional Analyses During the Postischemic Aerobic Recovery Period. In: Isselhard, E. (Ed.): Myocardial Protection for Cardiovascular Surgery. S. 184-196. München: Pharmazeutische Verlagsgesellschaft mbH 1981

Preusse, C.J., Gebhard, M.M., Bretschneider, H.J.: Interstitial pH value in the myocardium as indicator of ischemic stress of cardioplegically arrested hearts. Basic. Res. Cardiol. 77, 372-387, 1982

Redo, S.F.: An Evaluation Of Various Cardioplegic Methods Utilizing Isolated Perfused Guinea Pig Hearts. Surgery Gynecology and Obstetrics 108, 211-222, 1959

Reimer, K.A., Jennings, R.B., Hill, M.L.: Total Ischemia in Dog Hearts, in Vitro. 2. High Energy Phosphate Depletion and Associated Defects in Energy Metabolism,

Cell Volume Regulation, and Sarcolemmal Integrity.
Circ. Res. 49, 901-911, 1981

Ringer, S.: A Third Contribution Regarding the Influence of the Inorganic Constituents of the Blood on the Ventricular Contraction. J. Physiol. 4, 222-225, 1884

Robb-Nicholson, C., Currie, W.D., Wechsler, A.S.: Effects of Verapamil on Myocardial Tolerance to Ischemic Arrest. Comparison to Potassium Arrest. Circulation 58(3), 119-124, 1978

Rösen, R., Marsen, A., Klaus, W.: Local myocardial perfusion and epicardial NADH-fluorescence after coronary artery ligation in the isolated guinea pig heart. Basic Res. Cardiol. 79, 59-67 1984

Scheuer, J.: Myocardial Metabolism in Cardiac Hypoxia. Amer. J. Cardiol. 19, 385-392, 1967

Seybold-Epting, W.: Kardioplegie. Myokardschutz während extrakorporaler Zirkulation. In: Anästhesiologie und Intensivmedizin 136. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1981

Shida, H., Kobayashi, M., Chiba, S.: Effect of Dilazep on Myocardial Contractility Following Acute Ischemia and Reperfusion in Isolated Blood-Perfused Canine Left Ventricular Muscle. Japan. Heart J. 22(4), 665-678, 1981

Spieckermann, P.G.: Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Herzens. In: Anästhesiologie und Wiederbelebungs. Bd. 66. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973

Sunamori, M., Suzuki, A., Harrison, C.: Effect of Magnesium in Cardioplegic Solution Upon Hypothermic Ischemic Myocardial Mitochondria. Japan. Circ. J. 44, 81-86, 1980

Trautwein, W.: Elektrophysiologie der Herzmuskelfaser. Ergebnisse der Physiologie 51, 131-198, 1961

Tucker, W.Y., Ellis, R.J., Mangano, D.T., Ryan, C.J.M., Ebert, P.A.: Questionable importance of high potassium concentrations in cardioplegic solutions. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 77, 183-190, 1979

Tyers, G.F.O., Todd, G.J., Niebauer, I.M., Manley, N.J., Waldhausen, J.A.: The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. Surgery 78(1), 45-53, 1975

van Zwieten, P.A., Timmermanns, P.B.M.W.M.: Calcium entry blockers: a review with an attempt at classification. Europ. Heart J. 4, Supp. C, 1-10, 1983

Vouhe, P.R., Helias, J., Grondin, C.M.: Myocardial Protection Through Cold Cardioplegia Using Diltiazem, a Calcium Channel Blocker. Ann. Thorac. Surg. 30(4), 342-348, 1980

Warltier, D.C., Meils, C.M., Gross, G.J., Brooks, H.L.: Blood Flow in Normal and Acutely Ischemic Myocardium after Verapamil, Diltiazem and Nisoldipine (Bay k 5552), a New Dihydropyridine Calcium Antagonist. J. Pharmacol. Exp. Ther. 218, 296-302, 1981

Watts, J.A., Koch, C.D., LaNoue, K.F.: Effects of Ca^{2+} and heart function after ischemia. Am. J. Physiol. 238 (Heart Circ. Physiol. 7), H909-H916, 1980

Weber, A., Herz, R., Reiss, I.: The role of magnesium in the relaxation of myofibrilles. *Biochemistry* 8, 2266-2270, 1969

Weishar, R.E., Bing, R.J.: The Beneficial Effect of Calcium Channel Blocker, Diltiazem, on the Ischemic-Reperfused Heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 12, 993-1009, 1980

Wollenberger, A., Ristau, O., Schoffa, G.: Eine einfache Technik der extrem schnellen Abkühlung größerer Gewebestücke. *Pflügers Arch. der ges. Physiologie der Menschen und Tiere* 270, 399-412, 1960

Wollenberger, A., Krause, E.G.: Metabolic Control Characteristics of the Acutely Ischemic Myocardium. *Amer. J. Cardiol.* 22, 349-359, 1968

Yamamoto, F., Manning, A.S., Braimbridge, M.V., Hearse, D.J.: Cardioplegia and slow calcium-channel blockers. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86, 252-261, 1983

Zimmermann, A.N.E., Hülsmann, W.C.: Paradoxical influence of Calcium ions on the permeability of the cell membranes in the isolated rat heart. *Nature* 211, 646-647, 1966

Zimmermann, A.N.E., Däms, W., Hülsmann, W.C., Snijder, J., Wisse, E., Durrer, D.: Morphological Changes of Heart Muscle Caused by Successive Perfusion with Calcium-free and Calcium-containing Solutions (Calcium Paradox). *Cardiovasc. Res.* 1, 201-209, 1967

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Dr. W. Klaus für die Überlassung des Themas.

Ich danke Herrn Professor Dr. A. Petter für die Übernahme der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. K. Güttler für die Betreuung während der Durchführung der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. Schreiner und Frau Schürmanns für die Mithilfe bei der Durchführung der Messungen.

LEBENS LAUF

Geboren am : 24.02.1953 in Marl als Sohn des
Wolfgang Kaegler und seiner Ehe-
frau Gisela geb. Rolle

1959-1963 : Volksschule Wiesbaden

1963-1965 : Mittelschule Idstein

1965-1971 : Pestalozzischule Idstein mit Ab-
schluß Abitur, Sommer 1971

1971-1973 : Praktikantenzeit in der Bahnhof-
apotheke Ffm. Höchst

Sommer 1973 : Pharmazeutisches Vorexamen

1973-1974 : Studium Chemie/Physik an der Uni-
versität Frankfurt

1974-1975 : Wehrdienst im Sanitätsdienst der
Bundeswehr

Herbst 1975 - : Studium der Veterinärmedizin an
Dezember 1980 der Universität München

14.01.1981 : Approbation

März 1981 : Beginn der Promotion am Pharmako-
logischen Institut der Universi-
tät zu Köln

August 1981 - : Stadttierarzt beim Veterinäramt
Dezember 1982 der Stadt Köln

ab Juli 1983 : Wissenschaftlicher Mitarbeiter am
Physiologischen Institut der Uni-
versität zu Köln

Februar 1981 : Heirat mit Frau Marjan Geeraerts
aus Neerpelt/Belgien

Mai 1982 : Geburt des Sohnes Pieter-Jan

September 1983 : Geburt der Tochter Alexandra

